

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tezepelumab (Tezspire®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 A**

*Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von  
Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit  
systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem  
Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                  | Seite     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                 | <b>5</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                               | <b>14</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                               | <b>17</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>                                                | <b>23</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....                                                | 24        |
| 4.2 Methodik .....                                                                               | 39        |
| 4.2.1 Fragestellung .....                                                                        | 39        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                      | 42        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....                                                              | 45        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                          | 46        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....                                                 | 46        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....                              | 47        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                               | 49        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....                                                       | 50        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....                                             | 52        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....                                                    | 54        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....             | 54        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....                                 | 55        |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....                                                         | 56        |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....                                                     | 58        |
| 4.2.5.2.2.1 Mortalität .....                                                                     | 60        |
| 4.2.5.2.2.2 Morbidität .....                                                                     | 60        |
| 4.2.5.2.2.3 Lebensqualität .....                                                                 | 75        |
| 4.2.5.2.2.4 Sicherheit .....                                                                     | 76        |
| 4.2.5.2.3 Statistische Analysen der Endpunkte .....                                              | 80        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen .....                                                                      | 85        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....                                                              | 87        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....                                  | 87        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....                                                               | 91        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....                 | 95        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 95        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....     | 95        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                        | 95        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....                              | 97        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....            | 99        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                             | 100       |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....              | 101       |

|                 |                                                                                                                      |     |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.2         | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....        | 102 |
| 4.3.1.2.1       | Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                          | 102 |
| 4.3.1.2.2       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....                                                                          | 105 |
| 4.3.1.3         | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....                                                           | 105 |
| 4.3.1.3.1       | <Endpunkt xxx> – RCT .....                                                                                           | 106 |
| 4.3.1.3.2       | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                                       | 110 |
| 4.3.1.4         | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                                       | 112 |
| 4.3.2           | Weitere Unterlagen .....                                                                                             | 113 |
| 4.3.2.1         | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                           | 113 |
| 4.3.2.1.1       | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                        | 113 |
| 4.3.2.1.1.1     | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                                      | 113 |
| 4.3.2.1.1.2     | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....                                                            | 115 |
| 4.3.2.1.1.3     | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienresultatdatenbanken .....                                       | 120 |
| 4.3.2.1.1.4     | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                                           | 122 |
| 4.3.2.1.1.5     | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                         | 123 |
| 4.3.2.1.2       | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                                           | 124 |
| 4.3.2.1.2.1     | Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                          | 124 |
| 4.3.2.1.2.2     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....                                                                          | 140 |
| 4.3.2.1.2.3     | Prüfung der Ähnlichkeit .....                                                                                        | 141 |
| 4.3.2.1.3       | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                          | 148 |
| 4.3.2.1.3.1     | Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                      | 149 |
| 4.3.2.1.3.2     | Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                      | 149 |
| 4.3.2.1.3.2.1   | CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) – indirekte Vergleiche<br>aus RCT .....                                                | 149 |
| 4.3.2.1.3.2.1.1 | Nasale Kongestion (NCS) .....                                                                                        | 154 |
| 4.3.2.1.3.2.1.2 | Verminderung oder Verlust des Riechvermögens .....                                                                   | 166 |
| 4.3.2.1.3.2.1.3 | Nasaler Ausfluss .....                                                                                               | 178 |
| 4.3.2.1.3.2.1.4 | Schleim im Rachenraum .....                                                                                          | 190 |
| 4.3.2.1.3.2.1.5 | Gesichtsdruck/-schmerz .....                                                                                         | 201 |
| 4.3.2.1.3.2.2   | SNOT-22 – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                         | 212 |
| 4.3.2.1.3.2.3   | Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation<br>oder SCS-Therapie) – indirekte Vergleiche aus RCT ..... | 224 |
| 4.3.2.1.3.2.4   | WPAI – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                            | 239 |
| 4.3.2.1.3.2.5   | ACQ-5 – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                           | 247 |
| 4.3.2.1.3.2.6   | Nasenpolypenscore (NPS) – indirekte Vergleiche aus RCT ...                                                           | 258 |
| 4.3.2.1.3.3     | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus<br>RCT .....                                           | 268 |
| 4.3.2.1.3.3.1   | SF-36 – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                           | 268 |
| 4.3.2.1.3.4     | Sicherheit – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                      | 279 |
| 4.3.2.1.3.4.1   | Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ....                                                          | 279 |
| 4.3.2.1.3.4.1.1 | Gesamtraten UE .....                                                                                                 | 283 |
| 4.3.2.1.3.4.1.2 | UE nach SOC und PT .....                                                                                             | 287 |
| 4.3.2.1.3.4.1.3 | Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$<br>der Patient:innen in einem Studienarm .....            | 290 |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.2.1.3.4.1.4                                                                                  | SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ der Patient:innen in einem Studienarm .....                                                  | 291        |
| 4.3.2.1.3.4.1.5                                                                                  | UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv) .....                                                                           | 292        |
| 4.3.2.1.3.4.1.6                                                                                  | UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (deskriptiv) .....                                                                                       | 294        |
| 4.3.2.1.3.4.1.7                                                                                  | UE von besonderem Interesse .....                                                                                                                | 295        |
| 4.3.2.1.3.5                                                                                      | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 306        |
| 4.3.2.1.3.5.1                                                                                    | Geschlecht .....                                                                                                                                 | 309        |
| 4.3.2.1.3.5.2                                                                                    | Alter .....                                                                                                                                      | 310        |
| 4.3.2.1.3.5.3                                                                                    | Anzahl vorheriger NP-Operationen .....                                                                                                           | 312        |
| 4.3.2.1.3.5.4                                                                                    | AERD .....                                                                                                                                       | 313        |
| 4.3.2.1.3.5.5                                                                                    | Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen .....                                                                                                 | 315        |
| 4.3.2.1.4                                                                                        | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...                                                                            | 315        |
| 4.3.2.2                                                                                          | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                  | 316        |
| 4.3.2.2.1                                                                                        | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 316        |
| 4.3.2.2.2                                                                                        | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                            | 317        |
| 4.3.2.2.3                                                                                        | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 318        |
| 4.3.2.2.3.1                                                                                      | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                 | 318        |
| 4.3.2.2.3.2                                                                                      | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 319        |
| 4.3.2.2.4                                                                                        | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                             | 319        |
| 4.3.2.3                                                                                          | Weitere Untersuchungen .....                                                                                                                     | 319        |
| 4.3.2.3.1                                                                                        | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 319        |
| 4.3.2.3.2                                                                                        | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 320        |
| 4.3.2.3.3                                                                                        | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 320        |
| 4.3.2.3.3.1                                                                                      | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                    | 320        |
| 4.3.2.3.3.2                                                                                      | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 321        |
| 4.3.2.3.4                                                                                        | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....                                                                                | 321        |
| 4.4                                                                                              | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                                                                      | 321        |
| 4.4.1                                                                                            | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 321        |
| 4.4.2                                                                                            | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....                                                         | 324        |
| 4.4.3                                                                                            | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 335        |
| 4.5                                                                                              | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 335        |
| 4.5.1                                                                                            | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....                                                                                           | 335        |
| 4.5.2                                                                                            | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....                                         | 336        |
| 4.5.3                                                                                            | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 336        |
| 4.5.4                                                                                            | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 336        |
| 4.6                                                                                              | Referenzliste .....                                                                                                                              | 338        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                    |                                                                                                                                                  | <b>344</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b> |                                                                                                                                                  | <b>360</b> |

|                                                                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>367</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            | <b>369</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  | <b>464</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     | <b>499</b> |
| <b>Anhang 4-G : Liste der separaten Anhänge .....</b>                                                                                                  | <b>525</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte.....                                                                                        | 29           |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT für direkte Vergleiche .....                                                                 | 43           |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT für indirekte Vergleiche (Tezepelumab) .....                                                 | 44           |
| Tabelle 4-4: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung– RCT für indirekte Vergleiche (Mepolizumab) .....                                           | 45           |
| Tabelle 4-5: Übersicht der Patientencharakteristika der Studien WAYPOINT und SYNAPSE .....                                                                            | 56           |
| Tabelle 4-6: Bezeichnung der CRSwNP-Symptomatik im vorliegenden Dossier gemäß Studie WAYPOINT und Entsprechung in der Studie SYNAPSE .....                            | 62           |
| Tabelle 4-7: Definition des endoskopischen NPS für jedes Nasenloch .....                                                                                              | 72           |
| Tabelle 4-8: Estimand-Strategien.....                                                                                                                                 | 82           |
| Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich.....                                                                                                     | 88           |
| Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                     | 96           |
| Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 96           |
| Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 99           |
| Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                           | 100          |
| Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 101          |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                          | 103          |
| Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                     | 104          |
| Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                | 104          |
| Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                    | 105          |
| Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 105          |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                             | 109          |
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                 | 109          |

|                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                               | 110 |
| Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                                            | 111 |
| Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....                                                                  | 112 |
| Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für einen indirekten Vergleich.....                                                                                | 114 |
| Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für einen indirekten Vergleich .....                                  | 114 |
| Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich .....                          | 121 |
| Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für einen indirekten Vergleich .....                                                                    | 122 |
| Tabelle 4-29: Studienpool – RCT für einen indirekten Vergleich.....                                                                                                                        | 123 |
| Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                          | 125 |
| Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                    | 128 |
| Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie WAYPOINT (mFAS).....                                                            | 129 |
| Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen –Studie SYNAPSE (ITT).....                                                                                                         | 132 |
| Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                         | 140 |
| Tabelle 4-35: Einschlusskriterien der Studien WAYPOINT und SYNAPSE – RCT für einen indirekten Vergleich .....                                                                              | 142 |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien WAYPOINT (mFAS) und SYNAPSE (ITT) .....                                                                                | 144 |
| Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                              | 148 |
| Tabelle 4-38: Übersicht der Estimand-Strategien der Endpunkte für indirekte Vergleiche ..                                                                                                  | 148 |
| Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                         | 149 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) .....                                                                                                                  | 151 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) in RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                   | 153 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....     | 154 |
| Tabelle 4-43: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für den NCS aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)..... | 156 |

|                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                                     | 159 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....                                                   | 160 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                                           | 162 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                                          | 163 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....                                          | 164 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....              | 166 |
| Tabelle 4-50: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für die Verminderung/ den Verlust des Riechvermögens aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....           | 167 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....           | 171 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....         | 172 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) .....                | 174 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) .....               | 175 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)..... | 176 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                           | 178 |
| Tabelle 4-57: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für den nasalen Ausfluss aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                       | 179 |



|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                 | 183 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....               | 184 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                       | 186 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                      | 187 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....      | 188 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....               | 190 |
| Tabelle 4-64: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für Schleim im Rachenraum aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....               | 191 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....            | 195 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....          | 196 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                  | 198 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                 | 199 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) ..... | 199 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung von Gesichtsdruck/-schmerz zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....              | 201 |
| Tabelle 4-71: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für Gesichtsdruck/-schmerz aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....              | 202 |

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....            | 206 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....          | 207 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Veränderung des Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                  | 209 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                 | 210 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) ..... | 210 |
| Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                     | 212 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung von SNOT-22 .....                                                                                                                                                                    | 213 |
| Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                    | 214 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                | 215 |
| Tabelle 4-81: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für den SNOT-22-Gesamtscore aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                | 216 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22 um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                          | 219 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....           | 220 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Veränderung des SNOT-22 Gesamtscores zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                      | 222 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....  | 222 |
| Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                     | 224 |
| Tabelle 4-87: Operationalisierung von Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) .....                                                                                               | 225 |

|                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                           | 226 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) .....         | 227 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patient:innen mit $\geq 1$ SCS-Therapie aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) .....                                                       | 234 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                               | 236 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Anteil der Patient:innen mit $\geq 1$ SCS-Therapie aus RCT für indirekte Vergleiche – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                                            | 237 |
| Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                                                                                | 239 |
| Tabelle 4-94: Operationalisierung von WPAI .....                                                                                                                                                                                   | 240 |
| Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                   | 241 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) ..... | 242 |
| Tabelle 4-97: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....    | 243 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI - Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....                       | 246 |
| Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                                                                                | 247 |
| Tabelle 4-100: Operationalisierung von ACQ-5 .....                                                                                                                                                                                 | 248 |
| Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                 | 250 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung) .....           | 251 |
| Tabelle 4-103: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für ACQ-5 aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung) .....              | 252 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung) .....        | 255 |

|                                                                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline - Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                            | 256 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                         | 257 |
| Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                            | 258 |
| Tabelle 4-108: Operationalisierung von NPS .....                                                                                                                                                               | 259 |
| Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NPS in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                               | 260 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des Nasenpolypen-Scores (NPS) zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....  | 262 |
| Tabelle 4-111: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für den Nasenpolypen-Score (NPS) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung) ..... | 263 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Verbesserung des NPS um $\geq 1$ Punkt aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                  | 265 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Veränderung des Nasenpolypen-Scores (NPS) zur Baseline - Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                        | 266 |
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Verbesserung des NPS um $\geq 1$ Punkt – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung).....                                        | 267 |
| Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                            | 268 |
| Tabelle 4-116: Operationalisierung von SF-36 .....                                                                                                                                                             | 269 |
| Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                             | 270 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....               | 271 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung).....               | 272 |
| Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....             | 274 |
| Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....             | 275 |

|                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....                                    | 277 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung) .....                                    | 277 |
| Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                                            | 279 |
| Tabelle 4-125: Operationalisierung von UE .....                                                                                                                                                                                                | 280 |
| Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                        | 282 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Gesamtraten von UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF) .....                                                                                                  | 283 |
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Gesamtraten von UE – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                                                                                                                        | 286 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF)..... | 287 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF).....                                                                      | 292 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF) .....                                                                  | 295 |
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für nicht-schwere UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) .....                                                                                                        | 299 |
| Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) .....                                                                                                              | 301 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF).....                                                                                                                      | 303 |
| Tabelle 4-135: Durchgeführte Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich zu patientenrelevanten Endpunkten .....                                                                                                                           | 306 |
| Tabelle 4-136: p-Werte der Heterogenitätstests der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                                                  | 307 |
| Tabelle 4-137: Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den kontinuierlichen Endpunkten (MMRM) für das Subgruppenmerkmal Geschlecht – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                              | 310 |
| Tabelle 4-138: Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den binären Endpunkten für das Subgruppenmerkmal AERD – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                                                    | 313 |
| Tabelle 4-139: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....                                                                                                                                                               | 315 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 317 |
| Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 318 |
| Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                | 318 |
| Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 318 |
| Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..                                                    | 320 |
| Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                       | 320 |
| Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte.....                                                          | 325 |
| Tabelle 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 335 |
| Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WAYPOINT.....                                                              | 464 |
| Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SYNAPSE .....                                                              | 490 |
| Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WAYPOINT.....                                 | 500 |
| Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SYNAPSE .....                                 | 512 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                        | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC.....    | 93           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....      | 98           |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Tezepelumab.....  | 116          |
| Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Mepolizumab ..... | 118          |
| Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC.....    | 150          |
| Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung zur Baseline für NCS im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS .....                                                      | 157          |
| Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung zur Baseline für NCS im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                                                        | 158          |
| Abbildung 4-8: Hedges' g für die Veränderung des NCS zur Baseline im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.....                             | 165          |
| Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung zur Baseline für Verminderung/ Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS .....                 | 169          |
| Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung zur Baseline für Verminderung/ Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                  | 170          |
| Abbildung 4-11: Hedges' g für die Verminderung/den Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....                | 177          |
| Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung zur Baseline für Nasaler Ausfluss im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS.....                                         | 181          |
| Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung zur Baseline für Nasaler Ausfluss im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                                          | 182          |
| Abbildung 4-14: Hedges' g für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab .....              | 189          |
| Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung zur Baseline für Schleim im Rachenraum im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS.....                                    | 193          |
| Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung zur Baseline für Schleim im Rachenraum im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                                     | 194          |
| Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung zur Baseline für Gesichtsdruck/-schmerz im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS.....                                   | 204          |
| Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung zur Baseline für Gesichtsdruck/-schmerz im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                                    | 205          |
| Abbildung 4-19: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC.....   | 212          |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung zur Baseline für SNOT-22-Gesamtscore im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS.....                                    | 217 |
| Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung zur Baseline für SNOT-22-Gesamtscore im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....                                     | 218 |
| Abbildung 4-22: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 224 |
| Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten NP-Operation (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS) .....                                | 230 |
| Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS) .....                                | 231 |
| Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS).....        | 232 |
| Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten NP-Operation (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT) .....                                  | 233 |
| Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT) .....                                  | 233 |
| Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT) .....         | 234 |
| Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 239 |
| Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung zur Baseline für WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS .....         | 244 |
| Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung zur Baseline für WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT .....           | 245 |
| Abbildung 4-32: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 248 |
| Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung zur Baseline für ACQ-5 im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS-Komorbiditäten.....                                   | 253 |
| Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung zur Baseline für ACQ-5 im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT-Komorbiditäten.....                                     | 254 |
| Abbildung 4-35: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 259 |
| Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung zur Baseline für NPS im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS .....                                                   | 264 |
| Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 269 |
| Abbildung 4-38: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC..... | 279 |
| Abbildung 4-39 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie WAYPOINT zum primären Datenschnitt vom 23. September 2024 .....                                    | 488 |



|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-40 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie WAYPOINT zum finalen Datenschnitt vom 23. Januar 2025 ..... | 489 |
| Abbildung 4-41 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SYNAPSE .....                                               | 498 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                      |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| µL               | Mikroliter                                                                            |
| A                | Ausschlusskriterium                                                                   |
| ACQ              | Asthma Control Questionnaire                                                          |
| ADA              | Anti-Drug-Antikörper                                                                  |
| AERD             | Aspirin-induzierte Atemwegserkrankung (aspirin-exacerbated respiratory disease)       |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                               |
| AMIce            | Arzneimittel-Informationssysteme                                                      |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                               |
| ANCOVA           | Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)                                             |
| APFS             | vorgefüllte Autoinjektionsspritze (Auto-Injectable Prefilled Syringe)                 |
| ARR              | absolute Risikoreduktion                                                              |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                                             |
| AWG              | Anwendungsgebiet                                                                      |
| BD               | Bronchodilatation                                                                     |
| BL               | Baseline                                                                              |
| BMI              | Body Mass Index                                                                       |
| bzw.             | beziehungsweise                                                                       |
| CCTR             | Cochrane Controlled Trials Register                                                   |
| cm               | Zentimeter                                                                            |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                                            |
| COVID-19         | Coronavirus disease 19                                                                |
| CRS              | chronische Rhinosinusitis                                                             |
| CRSwNP           | chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) |
| CSP              | Studienprotokoll (clinical study protocol)                                            |
| CSR              | Studienbericht (clinical study report)                                                |
| CT               | Computertomografie                                                                    |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                        |
| CVT              | kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse                                  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| d.h.             | das heißt                                                                                                                                                            |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information                                                                                                    |
| DNS              | Desoxyribonukleinsäure                                                                                                                                               |
| DRMI             | dropout reason-based multiple imputation                                                                                                                             |
| DSS              | Verminderung oder Verlust des Riechvermögens (difficulty with sense of smell score)                                                                                  |
| E                | Einschlusskriterium                                                                                                                                                  |
| eCRF             | elektronisches Fallberichtsformular (electronic case report form)                                                                                                    |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                                                                                                                                   |
| EMA              | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)                                                                                                          |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database                                                                                                                                             |
| EOT              | Ende der Behandlung (end of treatment)                                                                                                                               |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                                                                                                    |
| EPOS             | Europäisches Positionspapier für Rhinosinusitis und Nasenpolypen (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)                                        |
| ePRO             | elektronisch erfasster patientenberichteter Endpunkt (electronic patient reported outcome)                                                                           |
| EQ-5D-5L         | EuroQol Five Dimensions, Five Level                                                                                                                                  |
| et al.           | et alii/aliae/aliam (und andere)                                                                                                                                     |
| etc.             | et cetera                                                                                                                                                            |
| EU               | Europäische Union                                                                                                                                                    |
| EU-CTR           | European Union Clinical Trials Register                                                                                                                              |
| EUFOREA          | Europäisches Forum für Forschung und Bildung im Bereich Allergie und Atemwegserkrankungen (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) |
| FAS              | Full Analysis Set                                                                                                                                                    |
| FDA              | U.S. Food and Drug Administration                                                                                                                                    |
| FEF              | forcierter expiratorischer Fluss                                                                                                                                     |
| FEIA             | Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay                                                                                                                                        |
| FeNO             | fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (fractional exhaled nitric oxide)                                                                                     |
| FEV1             | forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second)                                                                                 |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| FSH              | Follikelstimulierendes Hormon                                       |
| FVC              | forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)                    |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                         |
| ggf.             | gegebenenfalls                                                      |
| GI/L             | Giga (10 <sup>9</sup> )/Liter                                       |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung                               |
| GSK              | GlaxoSmithKline                                                     |
| H                | Hypothese                                                           |
| HIV              | Humanes Immundefizienzvirus                                         |
| HNO              | Hals-Nasen-Ohren                                                    |
| HR               | Hazard Ratio                                                        |
| HRU              | Nutzung von Gesundheitsressourcen (healthcare resource utilization) |
| IgE              | Immunglobulin E                                                     |
| INCS             | topische Corticosteroide (intranasal corticosteroids)               |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen    |
| IRB              | Institutional Review Board                                          |
| IRC              | Independent Review Charter                                          |
| IRT              | Interaktives Response-Technologie-System                            |
| ITT              | Intention to treat                                                  |
| IUD/IUS          | Intrauterines Gerät/Intrauterines System                            |
| IWRS             | Interactive Web Response System                                     |
| kg               | Kilogramm                                                           |
| KI/CI            | Konfidenzintervall (confidence intervall)                           |
| L                | Liter                                                               |
| LMK              | Lund-Mackay Score                                                   |
| LS-MW            | Least-Square Mittelwerte                                            |
| LS-MWD           | Least Square-Mittelwertsdifferenz                                   |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter                                                        |
| MAR              | Missing at random                                                   |
| Max              | Maximum                                                             |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MCS              | Summenscore des SF-36 psychische Gesundheit (Mental Component Summary)                                |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                          |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                                               |
| mFAS             | modifiziertes Full analysis set                                                                       |
| MFNS             | Mometasonfuroatnasenspray                                                                             |
| mg               | Milligramm                                                                                            |
| MI               | multiple Imputation                                                                                   |
| MID              | kleinster relevanter Unterschied (minimal important difference )                                      |
| Min              | Minimum                                                                                               |
| ml               | Milliliter                                                                                            |
| MMRM             | gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model for repeated measures)                       |
| MNAR             | missing not at random                                                                                 |
| mSAF             | modifiziertes Safety analysis set                                                                     |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison                                                                            |
| MW               | Mittelwert                                                                                            |
| N                | Anzahl der Patient:innen der Grundgesamtheit                                                          |
| n                | Anzahl der Patient:innen                                                                              |
| NA               | nicht verfügbar (not available)                                                                       |
| NBS              | Blockade der Nase (Nasal blockage score)                                                              |
| NC               | nicht berechenbar (not computable)                                                                    |
| NCS              | Nasal Congestion Score                                                                                |
| NE               | nicht schätzbar (not estimable)                                                                       |
| NP               | Nasenpolypen                                                                                          |
| NPIF             | Nasal peak inspiratory flow                                                                           |
| NPS              | Nasenpolypenscore (nasal polyp score)                                                                 |
| NPSD             | Nasal Polyposis Symptom Diary                                                                         |
| NPSD-TSS         | Gesamtscore (total symptom score) des NPSD                                                            |
| NPSSA            | Nasal Polyps Symptom Severity Assessment                                                              |
| NRI              | Non-Responder Imputation                                                                              |
| NSAID-ERD        | Analgetika-Intoleranz-Syndrom (non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease) |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                          |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| OCS              | orale Corticosteroide                                                     |
| OR               | Odds Ratio                                                                |
| PCS              | Summenscore des SF-36 körperliche Gesundheit (Physical Component Summary) |
| PGI-C            | Patient global impression of change                                       |
| PGI-S            | Patient global impression of severity                                     |
| PK               | Pharmakokinetik                                                           |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA                                               |
| Q4W              | alle 4 Wochen                                                             |
| RAMOS NG         | Registration and Medication Ordering System Next Generation               |
| RCT              | randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)          |
| RNA              | Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)                                       |
| ROW              | Rest der Welt (rest of world)                                             |
| RR               | Relatives Risiko                                                          |
| s.c.             | subkutan                                                                  |
| SAF              | Safety Analysis Set                                                       |
| SAP              | statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)                     |
| SCS              | systemische Corticosteroide                                               |
| SD               | Standardabweichung (standard deviation)                                   |
| SE               | Standardfehler (standard error)                                           |
| SF-36            | Short Form Health-36                                                      |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                          |
| SMDs             | Standardisierte Mittelwertdifferenzen                                     |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries                                               |
| SNOT-22          | SinoNasal Outcome Test 22-Item                                            |
| SoC              | Standard of Care                                                          |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                            |
| STE              | Surrogate Threshold Effects                                               |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology      |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                    |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design           |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------|
| TSLP             | thymisches stromales Lymphopoietin                        |
| TTE              | Zeit bis zum Ereignis (Time-to-Event)                     |
| u.a.             | unter anderem                                             |
| UE               | unerwünschtes Ereignis                                    |
| UESI             | unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse           |
| UK               | Vereinigtes Königreich (United Kingdom)                   |
| ULN              | Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)       |
| UPSIT            | University of Pennsylvania Smell Identification Test      |
| US               | Vereinigte Staaten (United States)                        |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VAS              | visuelle Analogskala                                      |
| VerfO            | Verfahrensordnung                                         |
| vs.              | versus                                                    |
| WHO              | World Health Organization                                 |
| WOCF             | worst observation carried forward                         |
| WPAI             | Work Productivity and Activity Impairment                 |
| WPS              | schlechtmöglicher Wert (worst possible score)             |
| z.B.             | zum Beispiel                                              |
| 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.

Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden: AstraZeneca) bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans\*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

Des Weiteren wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) das zu bewertende Arzneimittel Tezepelumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Mepolizumab gemäß Fachinformation jeweils in Kombination mit der standardmäßig verabreichten Begleittherapie (Standard of Care, SoC)/topische Corticosteroide (intranasal corticosteroids, INCS) verabreicht. Nachfolgend werden für einen vereinfachten Lesefluss die Bezeichnungen „Tezepelumab“ anstelle von „Tezepelumab + SoC“ und „Mepolizumab“ anstelle von „Mepolizumab + SoC“ verwendet.



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Tezepelumab (Tezspire®) ist angezeigt als *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Ziel des vorliegenden Modul 4 ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab in der vorliegenden Indikation im Vergleich zur zVT.

##### **Population**

Der Zusatznutzen wird für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps CRSwNP), die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, bestimmt.

##### **Intervention**

Tezepelumab ist im vorliegenden AWG als *Add-on*-Therapie mit INCS zugelassen. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation beträgt die Dosierung für Tezepelumab 210 mg subkutan (s.c.) alle vier Wochen. Tezepelumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

##### **Vergleichstherapie**

Die zVT wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2025-B-104) am 16.06.2025 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die vorliegende Patientenpopulation wie folgt festgelegt:

- Dupilumab oder Omalizumab oder Mepolizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat)

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab erfolgt im vorliegenden Dossier gegenüber der zVT-Option Mepolizumab in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden.

##### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

##### **Mortalität**

- Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert

### *Morbidität*

- CRSwNP-Symptomatik (Nasal Polyposis Symptom Diary (NPSD)/Visuelle Analogskala (VAS))
  - Nasale Kongestion
  - Verminderung oder Verlust des Riechvermögens
  - Nasaler Ausfluss
  - Schleim im Rachenraum
  - Gesichtsdruck/-schmerz
- SinoNasal Outcome Test 22-Item (SNOT-22)
- Notfalltherapie
  - Nasenpolypen (NP)-Operation
  - Systemische Corticosteroide (SCS)-Therapie
  - NP-Operation oder SCS-Therapie (supportive Darstellung)
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)
- Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5
- Nasenpolypenscore (nasal polyp score, NPS) (supportive Darstellung)

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Short Form Health-36 (SF-36)

### *Sicherheit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtraten unabhängig vom Schweregrad)
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse (UESI)

### *Studientypen*

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab wird anhand von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) bewertet, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifiziert werden. Zudem wird die methodische Qualität der RCT anhand des Verzerrungspotenzials beurteilt.

## Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche konnte keine direkt vergleichende RCT mit Tezepelumab und der zVT Mepolizumab oder Dupilumab oder Omalizumab im AWG identifiziert werden. Daher wurde in einem zweiten Schritt nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Da die drei Therapien, Mepolizumab, Dupilumab und Omalizumab, vom G-BA als gleichwertige Behandlungsoptionen angesehen werden, wurde Mepolizumab für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT gewählt. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde daher nach der zVT Mepolizumab und dem Brückenkomparator Placebo ergänzend zur Standardtherapie (SoC) mit INCS gesucht. Hierbei wurde die im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Mepolizumab herangezogene Studie SYNAPSE (Studie 205687) als relevante Studie identifiziert (Abschnitt 4.2.3 sowie Abschnitt 4.3.2.1.1).

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Identifizierung relevanter Studien wurde neben der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT auch eine Suche für indirekte Vergleiche durchgeführt. Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT für einen direkten Vergleich sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Für die Identifizierung von relevanten RCT für einen indirekten Vergleich wurden die in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die mittels systematischer Literaturrecherche sowie Studienregistersuche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

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

Da keine direkt vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT identifiziert werden konnte, bilden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit der zVT Mepolizumab die Grundlage der Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.3.2.1.3). Hierfür wurden die Studien WAYPOINT (Tezepelumab) und SYNAPSE (Mepolizumab) herangezogen. Die beiden Studien stellen die pivotalen, zulassungsbegründenden Studien von Tezepelumab bzw. Mepolizumab im vorliegenden AWG der *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, dar.

Die Ähnlichkeit der Studie WAYPOINT im Vergleich zur Studie SYNAPSE wurde anhand des Studiendesigns, der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators und der Operationalisierung der Endpunkte beurteilt (Abschnitt 4.3.2.1.2.3). Basierend auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT werden das Design und die Methodik für jede Studie getrennt beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E).

Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Studien- und Endpunktebene unter Berücksichtigung der Informationen aus dem statistischen Analyseplan (statistical analysis plan, SAP), dem Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP) und dem Studienbericht (clinical study report, CSR) zur Studie WAYPOINT bewertet (Anhang 4-F). Für die zum indirekten Vergleich herangezogene Studie SYNAPSE erfolgt die Angabe hinsichtlich der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise auf Basis des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Mepolizumab (Anhang 4-F). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß dem IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft.

In Abschnitt 4.3.2.1.3 wurden die Ergebnisse der Einzelstudien WAYPOINT und SYNAPSE zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einander gegenübergestellt und ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Tezepelumab und der zVT Mepolizumab durchgeführt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Ebenso wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt und die Ergebnisse, für die ein Beleg (p-Wert <0,05) für eine Effektmodifikation vorliegt, dargestellt und eingeordnet (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Um einen aussagekräftigen indirekten Vergleich zur zVT Mepolizumab durchführen zu können, wurde die im Mepolizumab-Dossier verwendete statistische Vorgehensweise für die Studie SYNAPSE auf die Studie WAYPOINT übertragen. Folgende Hauptanpassungen wurden zur Angleichung der statistischen Methodik vorgenommen: Es wurden identische Estimand-Strategien (mit und ohne Ersetzung der Daten nach NP-Operation) verwendet, Analysen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (mixed model for repeated measures, MMRM) für kontinuierliche Endpunkte durchgeführt und die Terme in den statistischen Modellen angeglichen. Die Methodik der statistischen Analysen ist im Detail Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Zudem wurden in die Studie SYNAPSE nur Patient:innen, die mindestens eine frühere NP-Operation in den letzten zehn Jahren aufwiesen, eingeschlossen. In die Studie WAYPOINT dagegen wurden Patient:innen eingeschlossen, die eine schwere CRSwNP aufwiesen und bei denen durch die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wurde. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten, erfolgte die Analyse der Endpunkte der Studie WAYPOINT für die Population der Patient:innen, die eine vorherige Operation aufwiesen.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab als *Add-on*-Therapie mit INCS für erwachsene Patient:innen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Grundlage der Bewertung bildet der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Tezepelumab und Mepolizumab anhand der jeweiligen Zulassungsstudien, WAYPOINT und SYNAPSE.

***Ähnlichkeit der Studien WAYPOINT und SYNAPSE***

Die Ähnlichkeit der Studie WAYPOINT im Vergleich zur Studie SYNAPSE wurde anhand des Studiendesigns, der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators und der Operationalisierung der Endpunkte beurteilt (Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

In der Gesamtschau sind die Studien WAYPOINT und SYNAPSE miteinander vergleichbar und für einen indirekten Vergleich geeignet. Es handelt sich um RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben. Falls Unterschiede bestanden, wurde die Operationalisierung der Studie WAYPOINT an die Studie SYNAPSE angepasst. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie den möglichen Begleitbehandlungen stellen die hinreichende Ähnlichkeit nicht infrage. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

***Analysepopulation der Studie WAYPOINT***

In die Studie SYNAPSE wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patient:innen mit mindestens einer vorherigen NP-Operation eingeschlossen (Anhang 4-E). Die im vorliegenden Dossier für den indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab herangezogene Population schließt nur die Subpopulation der Patient:innen aus der Gesamtpopulation von WAYPOINT ein, die eine vorherige NP-Operation erhalten haben. Bei dem entsprechenden Parameter „NP-Operation vor Studienbeginn (ja/nein)“ handelte es sich in der Studie WAYPOINT um einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, der für die Randomisierung herangezogen wurde. Somit wurde bei der Studie WAYPOINT sichergestellt, dass auch in der herangezogenen Subpopulation eine randomisierte Zuteilung auf die beiden Behandlungsgruppen vorlag. Die WAYPOINT-Subpopulation der Patient:innen mit mindestens einer NP-Operation vor der Studie umfasst 71,3% der WAYPOINT-Gesamtpopulation.

**Analysesets der Studie WAYPOINT**

Die Analyse der Endpunkte erfolgte anhand modifizierter Analysesets, die jeweils nur die Subpopulation der Patient:innen mit mindestens einer vorherigen NP-Operation umfassen. Die Wirksamkeitsendpunkte inklusive der patientenberichteten Endpunkte wurden basierend auf dem modifizierten Full analysis set (mFAS), der ACQ-5 basierend auf dem mFAS-Komorbiditäten und die Sicherheit basierend auf dem modifizierten Safety analysis set (mSAF) ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.3).

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien WAYPOINT (Population mit vorheriger Operation) und SYNAPSE, der zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst. Zudem zeigt Tabelle 4-1 die Ergebnisse der Studie WAYPOINT.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte

| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                       | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert     | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens                 |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                         |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert.    |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| <b>Morbidität</b>                                                         |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| <b>CRSwNP-Symptomatik<sup>a,b,c</sup></b>                                 |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| <b>NCS</b>                                                                |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : <b>0,532 (0,092)</b><br><b>[0,444; 0,637];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: 0,782 (0,134)<br>[0,601; 1,017];<br>0,0665                                                    | Anhaltspunkt<br>für einen<br>geringen<br>Zusatznutzen <sup>l</sup>    |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,640 (0,078)</b><br><b>[0,549; 0,745];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,735 (0,103)</b><br><b>[0,601; 0,900];</b><br><b>0,0028</b>                               |                                                                       |
| <b>Verminderung/<br/>Verlust des Riechvermögens</b>                       |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                       |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR: <b>0,255 (0,196)</b><br><b>[0,173; 0,375];</b><br><b>&lt;0,0001</b>               | RR: <b>0,455 (0,254)</b><br><b>[0,277; 0,748];</b><br><b>0,0019</b>                               | Anhaltspunkt<br>für einen<br>erheblichen<br>Zusatznutzen <sup>l</sup> |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,342 (0,167)</b><br><b>[0,247; 0,475];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,469 (0,212)</b><br><b>[0,310; 0,710];</b><br><b>0,0003</b>                               |                                                                       |

| <b>Studie</b><br><b>Nutzendimension/ Endpunkt</b>                                                                                                                                        | <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Placebo</b><br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                                                                             | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Mepolizumab</b><br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                         | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Nasaler Ausfluss</b><br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)       | RR <sup>d</sup> : <b>0,481 (0,109)</b><br><b>[0,388; 0,595];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,588 (0,093)</b><br><b>[0,490; 0,706];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,707 (0,146)</b><br><b>[0,531; 0,941];</b><br><b>0,0175</b><br><br>RR: <b>0,676 (0,115)</b><br><b>[0,540; 0,848];</b><br><b>0,0007</b> | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>l</sup> |
| <b>Schleim im Rachenraum</b><br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : <b>0,605 (0,111)</b><br><b>[0,487; 0,752];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,723 (0,098)</b><br><b>[0,596; 0,876];</b><br><b>0,0009</b>     | RR: 0,853 (0,149)<br>[0,636; 1,143];<br>0,2865<br><br>RR: 0,803 (0,121)<br>[0,633; 1,018];<br>0,0698                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                       |
| <b>Gesichtsdruck/-schmerz</b><br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,577 (0,123)</b><br><b>[0,454; 0,734];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,693 (0,110)</b><br><b>[0,559; 0,858];</b><br><b>0,0008</b>     | RR: 0,813 (0,160)<br>[0,594; 1,113];<br>0,1963<br><br>RR: 0,805 (0,134)<br>[0,620; 1,047];<br>0,1054                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                       |
| <b>SNOT-22<sup>a,b,c</sup></b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                                 |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)                                      | RR <sup>d</sup> : <b>0,527 (0,103)</b><br><b>[0,431; 0,646];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,620 (0,091)</b><br><b>[0,518; 0,741];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: 0,799 (0,142)<br>[0,605; 1,055];<br>0,1138<br><br>RR: <b>0,774 (0,119)</b><br><b>[0,614; 0,978];</b><br><b>0,0314</b>                      | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>l</sup>       |
| <b>Notfalltherapie<sup>a,b,e,f</sup></b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                                 |
| <b>NP-Operation</b><br>Zeit bis zur ersten NP-Operation bis Woche 52                                                                                                                     | HR: <b>0,044 (1,027)</b><br><b>[0,006; 0,331];</b><br><b>0,0024</b>                                                                                                                | HR: <b>0,103 (1,065)</b><br><b>[0,013; 0,831];</b><br><b>0,0328</b>                                                                            | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen              |
| <b>SCS-Therapie</b><br>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie bis Woche 52<br><br>Anteil der Patient:innen mit $\geq 1$ SCS-Therapie                                                           | HR: <b>0,051 (1,025)</b><br><b>[0,007; 0,378];</b><br><b>0,0036</b><br><br>RR: <b>0,085 (0,727)</b><br><b>[0,020; 0,353];</b><br><b>0,0007</b>                                     | HR: <b>0,074 (1,041)</b><br><b>[0,010; 0,565];</b><br><b>0,0121</b><br><br>RR: <b>0,123 (0,745)</b><br><b>[0,029; 0,531];</b><br><b>0,0049</b> | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen              |

| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                            | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                                                 | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert        | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>NP-Operation oder SCS-Therapie</b><br>Zeit bis zur ersten NP-Operation oder SCS-Therapie bis Woche 52       | HR: <b>0,022 (1,015)</b><br><b>[0,003; 0,160];</b><br><b>0,0002</b>                                                               | HR: <b>0,031 (1,030)</b><br><b>[0,004; 0,233];</b><br><b>0,0007</b>                                      | Supportive Darstellung <sup>m</sup>                   |
| WPAI <sup>g,h</sup>                                                                                            |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| <b>Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten</b><br>Veränderung in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | ΔLS-MW:<br><b>-5,588 (2,752)</b><br><b>[-10,982; -0,194];</b><br><b>0,0434</b><br>Hedges' g:<br>-0,226 (0,129)<br>[-0,479; 0,027] | ΔLS-MW:<br>2,212 (3,708)<br>[-5,056; 9,479];<br>0,5508<br>Hedges' g:<br>0,104 (0,168)<br>[-0,225; 0,433] | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| ACQ-5 <sup>a,b,c</sup>                                                                                         |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| Verbesserung um ≥15% in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)                                                 | RR <sup>d</sup> : <b>0,523 (0,193)</b><br><b>[0,358; 0,763];</b><br><b>0,0008</b>                                                 | RR: 0,817 (0,258)<br>[0,493; 1,354];<br>0,4326                                                           | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| NPS <sup>a,b,c</sup>                                                                                           |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| Verbesserung um ≥1 Punkt in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)                                             | RR: <b>0,459 (0,118)</b><br><b>[0,364; 0,578];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                           | RR: 0,820 (0,184)<br>[0,572; 1,175];<br>0,2797                                                           | Supportive Darstellung <sup>n</sup>                   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                             |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| SF-36 <sup>a,b,c</sup>                                                                                         |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| <b>Körperliche Gesundheit (PCS)</b><br>Verbesserung um ≥15% in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)          | RR <sup>d</sup> : <b>0,473 (0,193)</b><br><b>[0,324; 0,692];</b><br><b>0,0001</b>                                                 | RR: 1,155 (0,278)<br>[0,670; 1,991];<br>0,6044                                                           | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| Verbesserung um ≥15% in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)                                                | RR <sup>d</sup> : <b>0,588 (0,175)</b><br><b>[0,417; 0,829];</b><br><b>0,0024</b>                                                 | RR: 1,069 (0,244)<br>[0,662; 1,725];<br>0,7858                                                           |                                                       |
| <b>Psychische Gesundheit (MCS)</b><br>Verbesserung um ≥15% in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)           | RR <sup>d</sup> : 0,735 (0,211)<br>[0,486; 1,111];<br>0,1443                                                                      | RR: 1,563 (0,307)<br>[0,856; 2,855];<br>0,1461                                                           |                                                       |
| Verbesserung um ≥15% in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)                                                | RR <sup>d</sup> : 0,808 (0,204)<br>[0,542; 1,205];<br>0,2961                                                                      | RR: 1,188 (0,279)<br>[0,688; 2,052];<br>0,5355                                                           |                                                       |
| Sicherheit <sup>e,i,j</sup>                                                                                    |                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                       |
| <b>Schwere UE</b>                                                                                              | RR: 0,936 (0,401)<br>[0,427; 2,052];<br>>0,999                                                                                    | NA <sup>k</sup>                                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt                             |



| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| SUE (ohne Todesfälle)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RR: 0,817 (0,460)<br>[0,332; 2,010];<br>0,8087                                    | RR: 0,907 (0,601)<br>[0,279; 2,947];<br>0,8707                                                    | Zusatznutzen<br>nicht belegt                          |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | RR: 0,510 (1,219)<br>[0,047; 5,567];<br>>0,999                                    | RR: 0,523 (1,406)<br>[0,033; 8,228];<br>0,6449                                                    |                                                       |
| UE, die zum Tod führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RR: 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999                                    | RR: 0,349 (2,577)<br>[0,002; 54,495];<br>0,6827                                                   |                                                       |
| UE von besonderem Interesse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Es trat kein statistisch signifikantes Ereignis auf.                              |                                                                                                   |                                                       |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                   |                                                       |
| <p>a: Das RR wurde mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben.</p> <p>b: In der RCT WAYPOINT begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>d: Aufgrund von nicht konvergierenden RR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>e: Das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder&gt;2)/OCS-Therapien für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1,&gt;1) als Kovariaten berechnet. Aufgrund fehlender Ereignisse von NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde hier das einzige Entscheidungsdatum zur Operation herangezogen. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein HR&lt;1 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>f: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein HR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>g: Die LS-MW, ΔLS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Eine ΔLS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab gegenüber Placebo.</p> <p>h: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine ΔLS-MW und ein Hedges' g &lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> |                                                                                   |                                                                                                   |                                                       |

| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>i: Das RR und das zugehörige 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI-Werte werden angegeben. Der p-Wert wurde in der RCT WAYPOINT mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor das RR geschätzt wurde. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>j: Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher werden die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI und p-Werte angegeben.</p> <p>k: Angaben zu schweren UE waren nur für die Studie WAYPOINT verfügbar.</p> <p>l: Basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung).</p> <p>m: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Einzelkomponenten NP-Operation und SCS-Therapie.</p> <p>n: Der NPS ist nicht patientenrelevant, wird jedoch als primärer Endpunkt der Studie WAYPOINT supportiv dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                   |                                                                                                   |                                                       |

In der Zulassungsstudie WAYPOINT wurden Vorteile für Tezepelumab gegenüber Placebo in den Nutzendimensionen Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, nachgewiesen (Abschnitt 4.3.2.1.3, Tabelle 4-1).

Im Folgenden wird der Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab abgeleitet (Tabelle 4-1).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt, wenn möglich, basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung), da es sich nach Ansicht des IQWiG im vorliegenden AWG um die bevorzugte Analysealternative handelt.

### **Mortalität**

Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

### **Morbidität**

#### *CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)*

Die CRSwNP-Symptomatik wurde patientenberichtet anhand der Leitsymptome nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss (anteriore Rhinorrhoe), Schleim im Rachenraum (posteriore Rhinorrhoe) und Gesichtsdruck/-schmerz erfasst. Diese sind bei Patient:innen im vorliegenden AWG bzw. waren bei den Patient:innen bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE von schwerer Ausprägung und konnten durch Anwendung der Standardtherapie, INCS, sowie durch Notfalltherapien wie SCS oder NP-Operationen nicht kontrolliert werden.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasale Kongestion (Nasal Congestion Score, NCS) um  $\geq 15\%$ . Das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, war unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 36,0% verringert (WAYPOINT), während die Verringerung im Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo nur 13,0% betrug (SYNAPSE). Damit war das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, unter Behandlung mit Tezepelumab um 26,5% niedriger als unter Mepolizumab (Relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,735 [0,601; 0,900],  $p = 0,0028$ ). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Für die Verbesserung des Symptoms Verminderung/ Verlust des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab war das Risiko, von einer Verminderung/einem Verlust des Riechvermögens betroffen zu sein, im Vergleich zu Placebo 65,8% niedriger (WAYPOINT), wohingegen der Unterschied unter Behandlung mit Mepolizumab gegenüber Placebo nur 27,0% betrug (SYNAPSE). Damit ist das Risiko, eine Verminderung bzw. den Verlust des Geruchssinns zu erleiden, unter Tezepelumab um 53,1% geringer als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,469 [0,310; 0,710];  $p = 0,0003$ ). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasaler Ausfluss um  $\geq 15\%$  zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Das Risiko, nasalen Ausfluss zu erleiden, war bei einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 41,2% verringert (WAYPOINT), während unter Mepolizumab gegenüber Placebo die Reduktion nur bei 13% lag. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab ist somit das Risiko von nasalem Ausfluss um 32,4% niedriger als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,676 [0,540; 0,848],  $p = 0,0007$ ). Dies resultiert in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Zudem war der Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich schneller als unter Mepolizumab bezüglich der Reduktion der Symptome nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens und nasaler Ausfluss.

Für die Verbesserung der Symptome Schleim im Rachenraum und Gesichtsdruck/-schmerz um  $\geq 15\%$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tezepelumab und Mepolizumab. Ein Zusatznutzen ist somit für beide Symptome nicht belegt.

Es resultiert für Tezepelumab für den Endpunkt CRSwNP-Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab. Dieser basiert maßgeblich auf dem sehr deutlichen Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Riechvermögens unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Die Verminderung bzw. der Verlust des Riechvermögens stellt für die Patient:innen mit schwerer CRSwNP häufig das Symptom dar, das sie am deutlichsten beeinträchtigt.

#### *SNOT-22*

Beim SNOT-22 handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität sowie der Symptomlast. Die CRSwNP-Patient:innen stufen den Schweregrad und die Auswirkung der Leitsymptome (nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens, Gesichtsdruck und -schmerz sowie Rhinorrhoe) sowie weiterer Begleitsymptome ein. Bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE wiesen die Patient:innen einen SNOT-22-Score auf, der als „schwer“ zu klassifizieren war.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des SNOT-22 um  $\geq 15\%$  (RR [95%-KI]: 0,774 [0,614; 0,978],  $p = 0,0314$ ). Insgesamt resultiert daraus für Tezepelumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab.

#### *Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie)*

Jede chirurgische Nasenpolypenentfernung als invasives Verfahren birgt potenziell schwerwiegende Risiken und es kommt häufig zur Neubildung der Nasenpolypen und somit zum Rezidiv der Erkrankung. Bei einer SCS-Therapie geht die Behandlung häufig mit schweren Nebenwirkungen einher. Insgesamt stellen operative Eingriffe sowie die Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einer NP-Operation oder einer SCS-Therapie eine hohe Belastung für die Patient:innen dar, die deren Lebensqualität beeinträchtigen. Die Reduktion von Notfalltherapien ist daher ein wichtiges Therapieziel bei CRSwNP-Patient:innen.

Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, während im Placebo-Arm 20 tatsächliche NP-Operationen erfolgten. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten 18 tatsächliche NP-Operationen im Mepolizumab-Arm auf und 46 im Placebo-Arm. Das Risiko für eine NP-Operation bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Placebo um 95,6% reduziert werden (WAYPOINT), wohingegen die Verringerung von Mepolizumab gegenüber Placebo nur bei 57,0% lag (SYNAPSE). Im indirekten Vergleich kann durch Tezepelumab gegenüber Mepolizumab das Risiko für eine NP-Operation statistisch signifikant um 89,7% verringert werden (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,103 [0,013; 0,831],  $p = 0,0328$ ). Es ergibt sich für den Endpunkt NP-Operation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab, der in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab resultiert.

Auch die Reduktion des Risikos einer SCS-Therapie war unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich höher als unter Mepolizumab (jeweils im Vergleich zu Placebo). Das Risiko für eine SCS-Therapie bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Mepolizumab statistisch signifikant um 92,6% verringert werden (HR [95%-KI]: 0,074 [0,010; 0,565],  $p = 0,0121$ ). Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie (RR [95%-KI]: 0,123 [0,029; 0,531],  $p = 0,0049$ ). Daraus resultiert insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

#### *WPAI*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten).

#### *ACQ-5*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des ACQ-5.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen sich für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab zum Teil sehr deutliche Vorteile in der Symptomatik, eine Verbesserung des SNOT-22-Scores sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten NP-Operation und SCS-Einnahme. Insgesamt lässt sich daraus ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***SF-36***

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Summenscores des Short Form Health-36 (SF-36) für körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und für psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS).

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

#### ***Sicherheit***

Hinsichtlich der Gesamtraten für schwere UE, SUE (ohne Todesfälle), UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, sowie UE von besonderem Interesse, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, sowohl im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab als auch innerhalb der Studie WAYPOINT gegenüber Placebo.

Zusammengefasst hat Tezepelumab ein gutes und unbedenkliches Sicherheitsprofil. Für die Nutzendimension Sicherheit ist ein Zusatznutzen, aber auch ein etwaiger Nachteil, gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, stellt die *Add-on*-Therapie mit Tezepelumab eine hochwirksame, zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption der schweren, unkontrollierten CRSwNP dar.

Die bisher verfügbaren konventionellen Therapien, wie Nasespülungen und langanhaltende INCS-Behandlungen, sowie SCS und NP-Operationen, wirken rein symptomatisch/unspezifisch und nicht gezielt auf die zugrundeliegende systemische Entzündung, weisen keinen bzw. keinen langanhaltenden Effekt auf und/oder bringen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich. Die Patient:innen im vorliegenden AWG, die durch ihre bestehende Therapie keine Kontrolle der schweren CRSwNP erreichen, erfahren durch die Erkrankung eine jahre- bzw. lebenslange Beeinträchtigung durch die mitunter schwerwiegenden, anhaltenden Symptome. Seit dem Jahr 2019 stehen für diese Patient:innen Biologika, wie Mepolizumab, zur Verfügung. Es sprechen jedoch nicht alle Patient:innen auf die bisher zur Verfügung stehenden Biologika an. Bislang liegt kein spezifischer Wirkstoff für die Behandlung von CRSwNP vor, der früher in der Entzündungskaskade ansetzt.

Tezepelumab blockiert hochspezifisch die Rezeptorbindung des in der Entzündungskaskade übergeordneten thymischen stromalen Lymphopoietins (TSLP) und hemmt dadurch die Produktion nachgelagerter entzündlicher Zytokine und Effektorzellen. Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden biologischen Therapieoptionen, früher in der Entzündungskaskade und direkt am geschädigten Nasenschleimhautepithel bei Patient:innen mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP an.

Die Ergebnisse der Studie WAYPOINT sowie des im vorliegenden Dossier durchgeführten indirekten Vergleichs gegenüber Mepolizumab zeigen eine Translation des Wirkmechanismus in die medizinische Versorgungsrealität der Patient:innen:

- Im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab zeigen sich hinsichtlich der Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Tezepelumab. So bestehen Vorteile gegenüber Mepolizumab bei der CRSwNP-Symptomatik in den Items „NCS“, „Verminderung/ Verlust des Riechvermögens“ und „nasaler Ausfluss“. Zudem verbessert sich der SNOT-22-Gesamtscore, der als wichtiges klinisches Maß für die Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen/emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis gilt, unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Weiterhin ist die Notwendigkeit für NP-Operationen unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab deutlich reduziert. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte unter Verwendung von aneinander angepassten Analysepopulationen und -methoden der beiden Einzelstudien.
- Die Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit der von Mepolizumab.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das gute und unbedenkliche Sicherheitsprofil von Biologikatherapien.

Die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigen die Relevanz von Tezepelumab im vorliegenden AWG, in der das Erreichen einer anhaltenden klinischen Kontrolle der Symptome bei kalkulierbaren, geringen Nebenwirkungen, angestrebt wird. Zudem überzeugt Tezepelumab durch einen schnellen Wirkeintritt.

Insgesamt lassen sich eindruckliche Vorteile für eine Behandlung mit Tezepelumab, sowohl gegenüber Placebo als auch im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab, feststellen und somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

## 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.*

### Fragestellung

Tezepelumab (Tezspire®) ist angezeigt als *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann (1).

Ziel des vorliegenden Modul 4 ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

### Patientenpopulation

Der Zusatznutzen wird für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, bestimmt (1).



**Intervention**

Tezepelumab ist im vorliegenden AWG als *Add-on*-Therapie mit INCS zugelassen. Gemäß EPAR-Produktinformation beträgt die Dosierung für Tezepelumab 210 mg s.c. alle vier Wochen. Die Gabe von Tezepelumab ist als Langzeitbehandlung angedacht (1).

**Vergleichstherapie**

Die zVT wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs (2025-B-104) am 16.06.2024 vom G-BA für die vorliegende Patientenpopulation wie folgt festgelegt:

- Dupilumab oder Omalizumab oder Mepolizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat)

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab erfolgt im vorliegenden Dossier gegenüber der zVT-Option Mepolizumab in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden.

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

**Mortalität**

- Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert

**Morbidität**

- CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)
  - Nasale Kongestion (nasal congestion)
  - Verminderung oder Verlust des Riechvermögens
  - Nasaler Ausfluss
  - Schleim im Rachenraum
  - Gesichtsdruck/-schmerz
- SNOT-22
- Notfalltherapie
  - NP-Operation
  - SCS-Therapie
  - NP-Operation oder SCS-Therapie (supportive Darstellung)
- WPAI
- ACQ-5
- NPS (supportive Darstellung)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- SF-36

***Sicherheit***

- UE (Gesamtraten unabhängig vom Schweregrad)
  - gesamt
  - nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen im Studienarm bzw. bei mindestens 10% der Patient:innen im Studienarm
- Schwere UE
  - gesamt
  - nach SOC und PT nach MedDRA mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
  - gesamt
  - nach SOC und PT nach MedDRA mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- UE, die zum Therapieabbruch führten
  - gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- UE, die zum Tod führten
  - gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- UESI
  - gesamt
  - nach Schweregrad
  - nach Kategorie

**Studientypen**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab wird anhand von RCT bewertet, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifiziert werden (Abschnitt 4.2.2). Zudem wird die methodische Qualität der RCT anhand des Verzerrungspotenzials beurteilt (siehe Anhang 4-F).

#### 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.*

Ziel ist es anhand der Ein- und Ausschlusskriterien Studien zu identifizieren, die eine Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) ermöglichen. Hierzu wurde neben der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT auch eine Suche für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT für einen direkten Vergleich sind in Tabelle 4-2 und die von RCT für einen indirekten Vergleich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT für direkte Vergleiche

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            | Einschlusskriterien (E)                                                                                                                                                                                         | Ausschlusskriterien (A)                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studien-population</b>  | E1: Erwachsene mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wird | A1: E1 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Intervention</b>        | E2: Tezepelumab gemäß Fachinformation                                                                                                                                                                           | A2: E2 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Vergleichs-therapie</b> | E3:<br>Dupilumab<br>oder<br>Omalizumab<br>oder<br>Mepolizumab                                                                                                                                                   | A3: E3 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Endpunkte</b>           | E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit                                                                       | A4: E4 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studientyp</b>          | E5: RCT                                                                                                                                                                                                         | A5: E5 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studiendauer</b>        | E6: Mindestens 24 Wochen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           | A6: E6 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Publikationstyp</b>     | E7: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht                                                           | A7: E7 nicht erfüllt.<br>Zusätzlich werden in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge ausgeschlossen, welche ebenfalls in der Studienregister-suche gefunden werden. |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Sprache</b>             | E8: Englisch, Deutsch                                                                                                                                                                                           | A8: E8 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| <p>a: Da es sich bei der schweren CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt, wird – wie in vergleichbaren AWG – für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                            |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                             |

Da keine direkt vergleichende RCT mit Tezepelumab und der zVT Mepolizumab oder Dupilumab oder Omalizumab im AWG vorliegt, wurde nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Da die drei Therapien vom G-BA als gleichwertige Behandlungsoptionen angesehen werden, wurde Mepolizumab als Komparator ausgewählt (2). Für die Suche nach geeigneten Studien zu Tezepelumab wurden die in Tabelle 4-3 und für die Suche nach geeigneten Studien zu Mepolizumab die in Tabelle 4-4 beschriebenen Kriterien angewendet.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT für indirekte Vergleiche (Tezepelumab)

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            | Einschlusskriterien (E)                                                                                                                                                                                         | Ausschlusskriterien (A)                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studien-population</b>  | E1: Erwachsene mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wird | A1: E1 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Intervention</b>        | E2: Tezepelumab gemäß Fachinformation                                                                                                                                                                           | A2: E2 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Vergleichs-therapie</b> | E3: Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                        | A3: Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                    |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Endpunkte</b>           | E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit                                                                       | A4: E4 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studientyp</b>          | E5: RCT                                                                                                                                                                                                         | A5: E5 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Studiendauer</b>        | E6: Mindestens 24 Wochen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           | A6: E6 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Publikationstyp</b>     | E7: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht                                                           | A7: E7 nicht erfüllt.<br>Zusätzlich werden in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge ausgeschlossen, welche ebenfalls in der Studienregister-suche gefunden werden. |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Sprache</b>             | E8: Englisch, Deutsch                                                                                                                                                                                           | A8: E8 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                       |
| <p>a: Da es sich bei der schweren CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt, wird – wie in vergleichbaren AWG – für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                            |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                             |

Tabelle 4-4: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung– RCT für indirekte Vergleiche (Mepolizumab)

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     | Einschlusskriterien (E)                                                                                                                                                                                         | Ausschlusskriterien (A)                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studien-population  | E1: Erwachsene mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wird | A1: E1 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervention        | E2: Mepolizumab gemäß Fachinformation                                                                                                                                                                           | A2: E2 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Vergleichs-therapie | E3: Placebo + SoC                                                                                                                                                                                               | A3: E3 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Endpunkte           | E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit                                                                       | A4: E4 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studientyp          | E5: RCT                                                                                                                                                                                                         | A5: E5 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studiendauer        | E6: Mindestens 24 Wochen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           | A6: E6 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Publikationstyp     | E7: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht                                                           | A7: E7 nicht erfüllt.<br>Zusätzlich werden in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge ausgeschlossen, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden. |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sprache             | E8: Englisch, Deutsch                                                                                                                                                                                           | A8: E8 nicht erfüllt.                                                                                                                                                                                      |
| <p>a: Da es sich bei der schweren CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt, wird – wie in vergleichbaren AWG – für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                     |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |

#### 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.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurden am 02.10.2025 folgende systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab
- Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zVT Mepolizumab über den Brückenkomparator Placebo + SoC

Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurden auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (3). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (4). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **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://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Zur Identifizierung von relevanten Studien wurden am 01.10.2025 folgende Studienregisterrecherchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab
- Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zVT Mepolizumab über den Brückenkomparator Placebo + SoC

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß Dossievorlage in den Datenbanken clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), dem Suchportal der Weltgesundheitsbehörde (World Health Organization, WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (Suchzeitpunkt: jeweils 01.10.2025), dem Suchportal für klinische Daten der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie dem Suchportal des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 17.10.2025 bzw. 15.10.2025 (Tezepelumab) und 20.10.2025 (Mepolizumab)). Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn 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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden am 10.10.2025 und 16.10.2025 folgende Recherchen auf der Internetseite des G-BA durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab
- Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zVT Mepolizumab über den Brückenkompator Placebo + SoC

Die Internetseite des G-BA wurde nach RCT mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Tezepelumab und Handelsname Tezspire® durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.10.2025). Für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zVT Mepolizumab wurde mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Mepolizumab und Handelsname Nucala gesucht (Suchzeitpunkt: 16.10.2025). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B 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.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-4) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin geprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

**Suche in Studienregistern**

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-4) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.1.1). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen auf der Seite der AMice und der EMA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

**Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-4) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst und relevante Studien dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.1.1). Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

#### 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 Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials der Studie WAYPOINT erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F). Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR miteinander verglichen (5-7).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach der oben beschriebenen Methodik. Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

Für die zum indirekten Vergleich herangezogene Studie SYNAPSE erfolgt die Angabe hinsichtlich der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise auf Basis des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Mepolizumab (8).

## 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Informationen zum Design und der Methodik der Studie WAYPOINT wurden dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (5-7). Die Informationen zur Studie SYNAPSE wurden dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Mepolizumab entnommen (8). Die Beschreibung der eingeschlossenen Studien und die Darstellung des Patientenflusses erfolgt gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens des Wirkstoffs Tezepelumab im Vergleich zur zVT Mepolizumab bildet die pivotale Studie WAYPOINT. Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte keine Studie für erwachsene Patient:innen mit schwerer CRSwNP identifiziert werden, die alle Einschlusskriterien gemäß Tabelle 4-2 erfüllt. Es liegt somit keine direkte Evidenz für die Ableitung des Zusatznutzens vor. Daher wird der Zusatznutzen über einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT abgeleitet. Dazu werden die Ergebnisse der pivotalen Studie WAYPOINT im vorliegenden Dossier über den Brückenkomparator Placebo + SoC mit den Angaben aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab verglichen und präsentiert. Da für die Studie WAYPOINT im Gegensatz zur Studie SYNAPSE patientenindividuelle Daten vorliegen, wurde die methodische Auswertung der Endpunkte bestmöglich an die Studie SYNAPSE angeglichen (Abschnitt 4.3.2.1) (8).



#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der Patientenpopulation der für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien WAYPOINT und SYNAPSE werden in Tabelle 4-5 die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zusammengefasst. Die Parameter und Kategorien wurden für die Studie WAYPOINT bestmöglich an die Studie SYNAPSE angepasst, um die in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichen zu können. Für die Studie WAYPOINT wird die im vorliegenden Dossier herangezogene Subpopulation mit Patient:innen, die eine vorherige NP-Operation erhalten haben, charakterisiert. Sofern im Rahmen der jeweiligen Studie erhoben, werden die aufgeführten statistischen Maße dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der Patientencharakteristika der Studien WAYPOINT und SYNAPSE

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                           | Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie                                                                                                                                                                                              | Statistische Maße                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Demografische Angaben und Patientencharakteristika</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| <b>Geschlecht</b><br>Männlich<br>Weiblich                                         | <b>Geschlecht</b><br>Männlich<br>Weiblich                                                                                                                                                                                           | n (%)                             |
| <b>Alter (Jahre)</b>                                                              | <b>Alter (Jahre)</b>                                                                                                                                                                                                                | n, MW (SD),<br>Median (Min; Max)  |
| <b>Altersgruppe (Jahre)</b><br>≥18 – <40<br>≥40 – <65<br>≥65                      | <b>Altersgruppe (Jahre)</b><br>≥18 – <40<br>≥40 – <65<br>≥65                                                                                                                                                                        | n (%)                             |
| <b>Ethnie</b><br>Hispanisch oder Latino<br>Nicht hispanisch oder Latino           | <b>Abstammung/Ethnie</b><br>Weiß/Kaukasisch/Europäisch<br>Asiatisch: Ostasiatisch<br>Schwarz oder afroamerikanisch<br>Weiß: Arabisch/Nordafrikanisch<br>Asiatisch: Zentral-, südasiatisch<br>Asiatisch: Süd-/ostasiatisch<br>Andere | n (%)                             |
| <b>Abstammung</b><br>Asiatisch<br>Schwarz oder afroamerikanisch<br>Weiß<br>Andere |                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                                     | <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                                                                                                                                                                                       | n , MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| <b>Region 1</b><br>China<br>Japan<br>Rest der Welt                                | <b>Region 1</b><br>Keine Angabe                                                                                                                                                                                                     | n (%)                             |
| <b>Region 2</b><br>Asien-Pazifik<br>Europa<br>Nordamerika                         | <b>Region 2</b><br>Keine Angabe                                                                                                                                                                                                     | n (%)                             |

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                                                                                                                        | Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie                                                                                                      | Statistische Maße             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Krankheitscharakteristika zur Baseline</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                               |
| <b>Zeit seit der CRSwNP-Diagnose</b><br><1 Jahr<br>≥1 – <5 Jahre<br>≥5 – <10 Jahre<br>≥10 – <15 Jahre<br>≥15 – <20 Jahre<br>≥20 – <25 Jahre<br>≥25 Jahre                       | <b>Dauer der CRSwNP</b><br><1 Jahr<br>≥1 – <5 Jahre<br>≥5 – <10 Jahre<br>≥10 – <15 Jahre<br>≥15 – <20 Jahre<br>≥20 – <25 Jahre<br>≥25 Jahre | n (%)                         |
| <b>Zeit seit der CRSwNP-Diagnose (Jahre)</b>                                                                                                                                   | <b>Dauer der CRSwNP (Jahre)</b>                                                                                                             | n, MW (SD), Median (Min; Max) |
| <b>Patient:innen mit vorheriger NP-Operation</b>                                                                                                                               | <b>Patient:innen mit vorheriger NP-Operation</b>                                                                                            | n (%)                         |
| <b>Anzahl der vorherigen NP-Operationen</b><br>0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>>5                                                                                                | <b>Anzahl der früheren NP-Operationen in den letzten 10 Jahren</b><br>0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>>5                                      | n (%)                         |
| <b>Patient:innen mit vorheriger SCS-Therapie</b>                                                                                                                               | <b>Keine Angabe</b>                                                                                                                         | n (%)                         |
| <b>Anzahl der SCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten</b><br>0<br>1<br>≥2                                                                                           | <b>Keine Angabe</b>                                                                                                                         | n (%)                         |
| <b>Anzahl der OCS-Gaben für CRSwNP in den letzten 12 Monaten</b><br>0<br>1<br>≥2                                                                                               | <b>Anzahl der OCS-Gaben für CRSwNP in den letzten 12 Monaten</b><br>0<br>1<br>2<br>>2                                                       |                               |
| <b>Patient:innen mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD, Patient:innen mit komorbidem Asthma, Patient:innen mit komorbidem AERD/NSAID-ERD, Patient:innen mit komorbidem AERD</b> | <b>Patient:innen mit komorbidem Asthma, Patient:innen mit AERD</b>                                                                          | n (%)                         |

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                 | Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie                                               | Statistische Maße                |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ja<br>Nein                                                              |                                                                                      |                                  |
| NPS (Baseline)                                                          | NPS (Baseline)                                                                       | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| NCS (NPSD) (Baseline)                                                   | VAS Nasale Obstruktion (Baseline)                                                    | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| Verminderung oder Verlust des<br>Riechvermögens (NPSD) (Baseline)       | Verminderung oder Verlust des<br>Riechvermögens (NPSD) (Baseline)<br>Keine Angabe    | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| VAS-Symptom-Gesamtscore<br>(Baseline)<br>Keine Angabe                   | VAS-Symptom-Gesamtscore<br>(Baseline)                                                | MW (SD), Median<br>(Min; Max)    |
| Total Symptom Score (NPSD)<br>(Baseline)                                | Total Symptom Score (NPSD)<br>(Baseline)<br>Keine Angabe                             | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| SNOT-22-Gesamtscore (Baseline)                                          | SNOT-22-Gesamtscore (Baseline)                                                       | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| Baseline-Wert der<br>Eosinophilenanzahl im Blut<br>(Zellen/ $\mu$ L)    | Baseline-Wert der<br>Eosinophilenanzahl im Blut<br>(Zellen/ $\mu$ L)<br>Keine Angabe | n, MW (SD), Median<br>(Min; Max) |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                      |                                  |

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand eines indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der Studien WAYPOINT und SYNAPSE. Es werden im Folgenden die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE erhoben wurden und für den indirekten Vergleich infrage kommen. Diese werden im Folgenden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet und in Bezug auf ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben werden.

#### Mortalität

- Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert

#### Morbidität

- CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)
  - Nasale Kongestion
  - Verminderung oder Verlust des Riechvermögens
  - Nasaler Ausfluss
  - Schleim im Rachenraum
  - Gesichtsdruck/-schmerz

- SNOT-22
- Notfalltherapie
  - NP-Operation
  - SCS-Therapie
  - NP-Operation oder SCS-Therapie (supportive Darstellung)
- WPAI
- ACQ-5
- NPS (supportive Darstellung)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- SF-36

**Sicherheit**

- UE (Gesamtraten unabhängig vom Schweregrad)
  - gesamt
  - nach SOC und PT nach MedDRA mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen im Studienarm bzw. bei mindestens 10% der Patient:innen im Studienarm
- Schwere UE
  - gesamt
  - nach SOC und PT nach MedDRA mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
  - gesamt
  - nach SOC und PT nach MedDRA mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- UE, die zum Therapieabbruch führten
  - gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- UE, die zum Tod führten
  - gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

- UESI
  - gesamt
  - nach Schweregrad
  - nach Kategorie

#### 4.2.5.2.2.1 Mortalität

Die Mortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit (Abschnitt 4.3.2.1.3.4).

#### 4.2.5.2.2.2 Morbidität

**CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS): Nasale Kongestion, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum und Gesichtsdruck/-schmerz**

#### *Operationalisierung*

##### Studie WAYPOINT

Zur Bewertung der CRSwNP-Symptomatik wurde in der Studie WAYPOINT das NPSD verwendet. Dabei handelt es sich um ein elektronisches Symptomtagebuch, in welchem die Patient:innen jeden Morgen von der Screening- bis zur Follow-up-Periode ihre CRSwNP-Symptomatik der letzten 24 Stunden dokumentierten. Damit ermöglicht das NPSD das Erfassen von täglichen Schwankungen in der Symptomatik. Die Bewertung der Symptome erfolgt auf einer 4-Punkt-Skala von 0-Keine über 1-Mild und 2-Moderat bis hin zu 3-Schwer. Die NPSD-Items umfassen die von Patient:innen am häufigsten und als am belastendsten berichteten CRSwNP-Symptomatik. Von den insgesamt elf Items umfassen acht die Symptome selbst: Blockade der Nase (Nasal Blockage Score, NBS), NCS, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerzen, Gesichtsdruck, Gesichtsschmerz sowie Verminderung oder Verlust des Riechvermögens (difficulty with sense of smell score, DSS). Aus dem NPSD werden im vorliegenden Dossier die patientenrelevanten Endpunkte NCS, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum sowie Gesichtsdruck/ -schmerz (höherer der beiden Werte der Items Gesichtsdruck oder -schmerz) dargestellt. Die Auswahl der Items erfolgte gemäß der Datenverfügbarkeit für die Studie SYNAPSE (7-10).

Die Patient:innen erfassten täglich ihre Symptome im NPSD, um jeweils die schwerste Ausprägung innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 3 zu kategorisieren. Als Baseline-Wert diente der 14-tägige Mittelwert der Antworten zwischen Tag 13 bis Tag 0. Der 2-wöchentliche mittlere Wert wurde für alle Items zu jeder weiteren Visite bis zum Ende des Follow-Up (Woche 64 bzw. Woche 76) erhoben (6, 7).

Studie SYNAPSE

Zur Bewertung der CRSwNP-Symptomatik wurde in der Studie SYNAPSE eine VAS verwendet, um Daten für den koprimären Endpunkt nasale Obstruktion, zu Symptomen insgesamt, sowie zum Verlust des Geruchsinns, nasalem Ausfluss, Schleim im Rachen und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich zu erheben. Alle in der Studie verwendeten VAS standen im elektronischen Tagebuch zur Verfügung und wurden täglich morgens erhoben, ab Screening bis zum Ende der Studie. Die Patient:innen wurden vor dem ersten Ausfüllen der Skalen entsprechend instruiert.

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

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

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

Die Messskala reicht von 0 bis 100. Der/die Patient:in wählte dabei einen Punkt auf der Linie, der den schlechtesten Wert der vergangenen 24 Stunden widerspiegelt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet ‚so schlecht, wie man es sich vorstellen kann‘. Für diese Methode der Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird. Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt und mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen demnach von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann) (8).

Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Die Auswertung der Symptomatik für die Studie WAYPOINT wurde, soweit möglich, an die Operationalisierung der Studie SYNAPSE angeglichen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit und Robustheit bei der Durchführung des indirekten Vergleichs zu gewährleisten. Hierzu wurden die Zeitintervalle für die Auswertung an die Studie SYNAPSE angepasst, sodass für die Auswertung Vier-Wochen-Intervalle herangezogen werden. Die Symptomskalen in den beiden Studien WAYPOINT und SYNAPSE erheben die Symptomatik auf vergleichbare Weise. Ein Unterschied besteht in der Skalierung. Die kontinuierlichen Analysen für den indirekten Vergleich wurden daher auf zwei Weisen durchgeführt. Zum einen wurden für die kontinuierlichen Analysen die Daten für die Studie WAYPOINT ohne Reskalierung anhand der Originalskala von 0 bis 3 ausgewertet. Der indirekte Vergleich wurde anschließend auf Basis von Hedges' g berechnet. Zum anderen wurden für die Auswertung mit Reskalierung die Werte der NPSD-Items an die VAS-Werte von 0 bis 10 angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Der indirekte Vergleich wurde in diesem Fall wie bei allen anderen kontinuierlichen Endpunkten auf Basis der  $\Delta$ LS-MW mit anschließender Berechnung von Hedges' g durchgeführt. Der Vergleich in Form der binären Analyse (Verbesserung um  $\geq 15\%$ ) ist unabhängig von der Skalierung und wurde ohne weitere Anpassungen für den indirekten Vergleich herangezogen. Die NPSD-Items NCS, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum sind nach beschriebener Anpassung somit äquivalent zu dem jeweiligen VAS-Items nasale Obstruktion, Verlust des Geruchssinns, nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum der Studie SYNAPSE (Tabelle 4-6). Für die erhobenen Einzelitems Gesichtsdruk und -schmerz anhand des NPSD in der Studie WAYPOINT wurde der höhere Wert der beiden Items herangezogen, um einen Vergleich zu dem VAS-Item Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich der Studie SYNAPSE zu ermöglichen. Die Bezeichnungen der jeweiligen Items im vorliegenden Dossier wurden für die Studie SYNAPSE gemäß der Benennung in der Studie WAYPOINT angepasst (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Bezeichnung der CRSwNP-Symptomatik im vorliegenden Dossier gemäß Studie WAYPOINT und Entsprechung in der Studie SYNAPSE

| Studie WAYPOINT                                                         | Studie SYNAPSE                         |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| NCS                                                                     | Nasale Obstruktion                     |
| Verminderung oder Verlust des Riechvermögens                            | Verlust des Geruchssinns               |
| Nasaler Ausfluss                                                        | Nasaler Ausfluss                       |
| Schleim im Rachenraum                                                   | Schleim im Rachenraum                  |
| Gesichtsdruck/-schmerz                                                  | Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                        |

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen dargestellt:

- NCS
  - Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52
  - Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des NCS um  $\geq 15\%$  in Woche 52
- Verminderung oder Verlust des Riechvermögens
  - Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52
  - Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  in Woche 52
- Nasaler Ausfluss
  - Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline in Woche 49-52
  - Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von nasalem Ausfluss um  $\geq 15\%$  in Woche 52
- Schleim im Rachenraum
  - Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52
  - Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von Schleim im Rachenraum um  $\geq 15\%$  in Woche 52
- Gesichtsdruck/-schmerz
  - Veränderung von Gesichtsdruck/-schmerz zur Baseline in Woche 49-52
  - Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um  $\geq 15\%$  in Woche 52

### ***Validität***

#### Studie WAYPOINT

Die Symptom-Scores und Einzelitems des NPSD zur Beurteilung der Symptome bei CRSwNP-Patient:innen wurden im Rahmen einer Studie validiert (10). Der NCS und DSS steigen signifikant an, wenn Patient:innen mit den nächstschwereren Symptomen betrachtet werden, gemessen anhand der Patient Global Impression of Severity (PGI-S)-Scores sehr mild bis moderat, schwer oder sehr schwer (Known-Group-Validität). Für den NCS und den DSS wurde zudem jeweils eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizient  $\geq 0,8$  bzw.  $\geq 0,9$ ) nachgewiesen. Sowohl für die Symptom-Scores NCS und DSS als auch für die Items nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum und Gesichtsdruck/-schmerz zeigt sich eine starke Korrelation mit dem SNOT-22 (Konstruktvalidität). Die Veränderung des NCS zur Baseline korreliert stark mit der Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores ( $r = 0,582$ ) und der DSS zur Baseline mit dem Item Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn des SNOT-22 ( $r = 0,528$ ). Darüber hinaus zeigt sich jeweils eine starke Korrelation zwischen dem NPSD-Item



nasaler Ausfluss und dem gleichnamigen SNOT-22-Item ( $r = 0,718$ ) sowie zwischen dem NPSD-Item Schleim im Rachenraum und dem SNOT-22-Item Nasenausfluss ( $r = 0,744$ ). Auch die Items Gesichtsschmerz bzw. Gesichtsdruk des NPSD zeigen eine starke Korrelation zur Baseline mit dem Item Gesichtsschmerz/-druck des SNOT-22 ( $r = 0,763$  bzw.  $r = 0,787$ ). Da der SNOT-22 ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der Symptomatik bei CRSwNP-Patient:innen darstellt, belegt die Studie, dass das NPSD ein valides Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik für diese Patient:innen ist (10).

### Studie SYNAPSE

Die VAS ist ein validiertes Messinstrument zur Quantifizierung subjektiver Charakteristika. Laut dem europäischen Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen wird die VAS zur Bewertung der Symptome nasale Obstruktion, Rhinorrhoe (nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum), Gesichtsschmerz/-druck, Schlafstörungen und Verminderung des Riechvermögens eingesetzt (11).

### Validität der Analysen im vorliegenden Dossier

Zusammenfassend stellen sowohl das in der Studie WAYPOINT verwendete NPSD als auch die in der Studie SYNAPSE verwendete VAS validierte Messinstrumente zur patientenberichteten Erhebung der Symptomatik im vorliegenden AWG dar. In beiden Studien haben die Patient:innen täglich das Ausmaß ihrer Symptomatik bewertet (Tabelle 4-6). Durch die Angleichung der Auswertungsintervalle sowie der Reskalierung der WAYPOINT-Endpunkte wurde eine hohe Ähnlichkeit der Operationalisierung sichergestellt. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

### ***Patientenrelevanz***

Die nasale Kongestion/Obstruktion, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss (anteriore Rhinorrhoe), Schleim im Rachenraum (posteriore Rhinorrhoe) und Gesichtsdruk/-schmerz zählen zu den Leitsymptomen bei CRSwNP-Patient:innen (11-13). Da die Symptome sowohl im NPSD als auch mittels VAS patientenberichtet erhoben werden, wird durch die Endpunkte direkt die Wahrnehmung der Patient:innen widerspiegelt. Die Veränderung der Symptomatik wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Besonders die Verminderung bzw. der Verlust des Riechvermögens stellt für die Patient:innen mit schwerer CRSwNP häufig das Symptom dar, dass sie am deutlichsten beeinträchtigt (14). Die Reduktion von Symptomen ist gemäß § 2 Satz3 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) patientenrelevant (15). Außerdem wurden die Endpunkte nasale Kongestion/Obstruktion, nasaler Ausfluss (anteriore Rhinorrhoe), Schleim im Rachenraum (posteriore Rhinorrhoe) und Verlust des Riechvermögens bereits in vorherigen Nutzenbewertungen im vorliegenden AWG vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (16, 17).

**SinoNasal Outcome Test 22 (SNOT-22)*****Operationalisierung***Studie WAYPOINT

Der patientenberichtete Fragebogen SNOT-22 ist ein spezifisches, für sinonasale Erkrankungen entwickeltes, Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität, welches für die Dokumentation physischer Probleme, Einschränkungen und emotionaler Konsequenzen bei CRSwNP-Patient:innen genutzt wird. Die Patient:innen erfassten die Schwere und den Einfluss ihrer Symptome über die letzten zwei Wochen elektronisch auf einer 6-Punkte-Skala von 0-Kein Problem bis 5-schlimmstmögliches Problem anhand von 22 Items. Der Gesamtscore ist die Summe aller Punkte der 22 Einzelitems und kann Werte von 0 bis 110 annehmen, wobei ein höherer Score einer schlechteren Lebensqualität entspricht. Die Erhebung des SNOT-22 erfolgte zur Baseline sowie 4-wöchentlich während der Behandlungsperiode bis Woche 52 und 6-wöchentlich während des Follow-Up (bis Woche 64 bzw. Woche 76) (6).

Studie SYNAPSE

Die Operationalisierung des SNOT-22 war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. In der Studie SYNAPSE wurde der SNOT-22 von Patient:innen mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite (4-wöchentlich während der Behandlungsperiode) bis zum Studienende oder vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt (8).

Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum SNOT-22 dargestellt:

- Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline in Woche 52
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um  $\geq 16,5$  Punkte (15%) in Woche 52

***Validität***

Die Validität des SNOT-22 zur Erfassung der CRSwNP-Symptomatik wurde in mehreren Studien nachgewiesen. In einer prospektiven Kohortenstudie mit chronische Rhinosinusitis (CRS)-Patient:innen, die mehrheitlich eine CRSwNP aufwiesen, wurde gezeigt, dass der Gesamtscore drei Monate nach einer sinonasalen Operation statistisch signifikant niedriger als vor dieser ist. Außerdem konnte eine hohe interne Konsistenz des SNOT-22 (Cronbachs Alpha von 0,91) sowie eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient  $\geq 0,80$ ) gezeigt werden. Anhand des SNOT-22 war eine Unterscheidung von CRS-Patient:innen gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe (p-Wert  $< 0,0001$ ) sowie eine Differenzierung in verschiedene Subgruppen von CRS-Patient:innen möglich. In der Validierungsstudie von Hopkins et al. wurde für den SNOT-22-Gesamtscore ein kleinster relevanter Unterschied (minimal important difference, MID) von 8,9 Punkten bestimmt (18). In weiteren Studien konnte bestätigt werden, dass CRSwNP-Patient:innen präoperativ einen deutlich höheren SNOT-22-Gesamtscore von durchschnittlich 41,5 aufweisen als postoperativ mit 18,3 (19). Für Patient:innen ohne CRS liegt der SNOT-22-Gesamtscore bei 0 bis 8 (20, 21). Insgesamt stellt der SNOT-22 damit ein valides Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von CRSwNP-Patient:innen dar.

***Patientenrelevanz***

Beim SNOT-22 handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität sowie der Symptomlast bei CRSwNP-Patient:innen, der somit den Gesundheitszustand als direkte Wahrnehmung der Patient:innen abbildet und unmittelbar patientenrelevant ist. Anhand des SNOT-22 können die Patient:innen selbst den Schweregrad und die Auswirkung der Leitsymptome (nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens, Gesichtsdruck und -schmerz sowie Rhinorrhoe) und weiterer Begleitsymptome einstufen (19). Der SNOT-22-Fragebogen wurde vom G-BA in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CRSwNP bereits als patientenrelevant anerkannt und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (16, 17).

**Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie)*****Operationalisierung*****Studie WAYPOINT**

Die Durchführung einer NP-Operation und/oder der Einsatz einer SCS-Therapie nach Randomisierung der Patient:innen wurde in der Studie WAYPOINT als Notfalltherapie erfasst.

Als NP-Operation wurde jeglicher Eingriff mit Instrumenten, der zu einer Inzision und Entfernung von Gewebe führt (z.B. Polypektomie oder endoskopische Nasennebenhöhlenoperation), gewertet. Operative Eingriffe für NP nach Randomisierung, einschließlich des Grundes für eine NP-Operation und die Information, ob die Operation stationär oder ambulant erfolgte (bzw. eine Übernachtung in einem Krankenhaus einschloss), sowie das Datum der Entscheidung für eine Operation und das tatsächliche Datum der Operation (sofern verfügbar) wurden im elektronischen Fallberichtsformular (electronic case report form, eCRF) für NP-Operationen dokumentiert. Eine nasalendoskopische Beurteilung des NPS (zum Nachweis des NP-Rezidivs), ein Computertomografie (CT)-Scan und eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte sollten vor der ersten NP-Operation nach Randomisierung durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt einer NP-Operation wurde die Behandlung mit der Studienmedikation dauerhaft abgesetzt und die Ende der Behandlung (end of treatment, EOT)-Visite durchgeführt. Falls eine Operation während der Follow-up-Phase geplant war, wurden die Patient:innen von dem/der Prüffarzt:in untersucht und konnten entscheiden, ob sie die Nachbeobachtung bis zum Zeitpunkt der Operation oder der letzten Studienvisite fortsetzen, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat (5, 6). Der Endpunkt NP-Operation wurde sowohl für die Entscheidung zur Operation als auch für die tatsächlich stattgefundenen Operationen statistisch ausgewertet.

Eine SCS-Therapie als Notfallmedikation gegen NP oder aus einem anderen Grund war definiert als Behandlung mit SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen oder einer einzelnen Depotinjektionsdosis. Die SCS-Therapie galt als kontinuierlich, wenn die Behandlungsphasen weniger als sieben Tage auseinanderlagen. Patient:innen, die eine SCS-Therapie während der Studie erhielten, sollten die Studienmedikation fortführen, es sei denn, die Prüffarzt:innen entschieden die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen abzusetzen. Vor einer SCS-Therapie für mindestens drei aufeinanderfolgende Tage sollte vor der ersten Behandlung ein CT-Scan sowie eine nasalendoskopische Beurteilung des NPS durchgeführt werden, wenn nicht bereits ein Scan vor einer NP-Operation nach Randomisierung erfolgte. Wenn die SCS-Therapie aus einem anderen Grund als gegen NP erfolgte, wurde den Prüffarzt:innen empfohlen sich mit dem/der Studienarzt:in zu beraten und bei zeitlicher Nähe zu den Visiten in Woche 24 oder Woche 52 wurde die Visite auf mindestens zwei Wochen nach der letzten SCS-Dosis verschoben. (5, 6).

### Studie SYNAPSE

Bei jeder Visite wurde erfasst, ob sich der/die Patient:in einer dokumentierten NP-Operation unterzogen hatte. Als Endpunkt im Rahmen dieser Studie war eine NP-Operation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Die Erweiterung der Luftwege in die Nasennebenhöhle (z.B. Ballon-Sinuplastie) wurde in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Maßnahmen, die an demselben Tag stattfanden, wurden als derselbe chirurgische Eingriff angesehen.

Eine klinische Prüfung wurde vor der Entblindung der Behandlung durchgeführt, um alle Ereignisse zu identifizieren, die als Teil dieses Endpunktes angesehen werden konnten. Es wurde auch in die Studiendaten aufgenommen, ob ein/e Patient:in eine Sinuplastie erhalten hatte und/oder auf einen Termin für eine NP-Operation wartete.

Die Anzahl der SCS-Zyklen sowie die Dosis und Dauer der Zyklen wurden in der Patientenakte dokumentiert.

Die Dosis eines SCS-Zyklus entsprach der Standard-Dosis der SCS-Behandlung für Patient:innen mit CRSwNP.

Im Rahmen der Studie wurden die Zyklen der SCS-Behandlung mit einem Start- und Stopp-Datum von weniger als sieben Tagen als Dauermedikation angesehen und als ein Zyklus gezählt (8).

#### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Die Operationalisierung des Endpunkts Notfalltherapie ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar. Es wurden tatsächliche Operationen für beide Studien ausgewertet, da nur diese Analyse für die Studie SYNAPSE vorlag.

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum Einsatz von Notfalltherapien dargestellt (analog zum Mepolizumab-Dossier):

- NP-Operation
  - Zeit bis zur ersten NP-Operation (tatsächliches Datum der Operation) in Woche 52
- SCS-Therapie
  - Zeit bis zur ersten SCS-Therapie in Woche 52
  - Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie
- NP-Operation oder SCS-Therapie (supportive Darstellung)
  - Zeit bis zur ersten NP-Operation (tatsächliches Datum der Operation) oder SCS-Therapie in Woche 52

Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, um die Konvergenz des Modells sicherzustellen. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten hingegen in beiden Studienarmen Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen auf, sodass ausschließlich tatsächliche NP-Operationen herangezogen wurden.

Die Jahresrate an NP-Operationen (Rate Ratio) kann für die Studie WAYPOINT und den indirekten Vergleich nicht dargestellt werden, da das für die Studie SYNAPSE verwendete Modell auch unter Berücksichtigung der einzigen Entscheidung zur Operation als Ereignis im Tezepelumab-Arm für die Studie WAYPOINT nicht konvergierte.

### ***Validität***

Der Einsatz einer Notfalltherapie in Form einer NP-Operation oder SCS-Therapie ist nur bei einer Verschlechterung der Symptomatik und einer damit einhergehenden unzureichenden Krankheitskontrolle notwendig. Zudem erhöht eine Notfalltherapie das Risiko von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen. Gemäß dem europäischen Forum für Forschung und Bildung im Bereich Allergie und Atemwegserkrankungen (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases, EUFOREA) und den Expert:innen des europäischen Positionspapiers für Rhinosinusitis und Nasenpolypen (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) stellt der reduzierte Bedarf an NP-Operationen und SCS-Therapien eines der fünf Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Biologikatherapie bei CRSwNP-Patient:innen dar (22). Daher handelt es sich bei dem Endpunkt NP-Operation und/oder SCS-Therapie als Notfalltherapie um einen validen Endpunkt zur Beurteilung des Therapieansprechens und somit der Krankheitskontrolle bei CRSwNP-Patient:innen.

### ***Patientenrelevanz***

Die NP-Operation ist ein invasives Verfahren, das eine hohe Belastung für die Patient:innen darstellt. Jeder chirurgische Eingriff birgt darüber hinaus schwerwiegende Risiken, wie Verletzungen des Auges, des Sehnervs oder der inneren Halsschlagader, Blutungen, Meningitis und das Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit (23). Außerdem kommt es bei der CRSwNP auch nach vollständiger Entfernung der Nasenpolypen häufig zu deren erneuter Bildung und somit zum Rezidiv der Erkrankung (24). Auch bei einer SCS-Therapie geht die Behandlung häufig mit (schweren) Nebenwirkungen (z.B. Pneumonien, Sepsis, venöse Thromboembolien und Osteoporose/Frakturen, kardiovaskuläre Erkrankungen, grauer Star, Schlafapnoe, Beeinträchtigung der Nieren, Typ-2 Diabetes, Gewichtszunahme, Depressionen/Angststörungen) einher und ist somit in ihrer Behandlungsdauer und -häufigkeit limitiert (25, 26).

Insgesamt sind die hohe Belastung operativer Eingriffe sowie die Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einer NP-Operation oder einer SCS-Therapie direkt für die Patient:innen spürbar und beeinträchtigen die Lebensqualität. Daher stellt die Reduktion von NP-Operationen und SCS-Therapien ein wichtiges Therapieziel bei CRSwNP-Patient:innen dar. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 16.06.2025 (Beratungsanforderung 2025-B-104) sowie einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden AWG stuft der der G-BA den Endpunkt NP-Operationen als patientenrelevant ein (2, 17).

## WPAI

### *Operationalisierung*

#### Studie WAYPOINT

Der WPAI ist ein patientenberichteter Fragebogen, anhand dessen Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität sowie täglicher Aktivitäten innerhalb der letzten Woche erhoben werden. Der WPAI-Fragebogen umfasst sechs Fragen zu Abwesenheitszeiten, Anwesenheitszeiten (reduzierte Effizienz bei der Arbeit), Verlust der Arbeitsleistung gesamt (in Abwesenheit und Anwesenheit) und die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben, wobei eine höhere Prozentzahl einer stärkeren Einschränkung und niedrigeren Produktivität entspricht. Die Erhebung erfolgte im elektronischen Tagebuch durch die Patient:innen zu Woche 0 (Randomisierung), 24 und 52 (EOT) (5, 27).

#### Studie SYNAPSE

Die Operationalisierung des WPAI war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. Der WPAI – Allgemeine Gesundheit wurde von den Teilnehmer:innen im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch (8).

#### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum WPAI dargestellt:

- Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline in Woche 52

### *Validität*

Der WPAI-Fragebogen ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der Beeinträchtigung der Arbeitsaktivität und der täglichen Aktivitäten in diversen Indikationen (27). Auch bei CRSwNP-Patient:innen wird der WPAI eingesetzt, um die Auswirkung der Erkrankung auf den Arbeitsalltag und das tägliche Leben zu untersuchen (28).

### *Patientenrelevanz*

Durch die Symptome der CRSwNP erfahren Betroffene u.a. eine Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten und somit der Lebensqualität, was direkt durch die Patient:innen wahrgenommen wird und sich zudem negativ auf ihre psychische Gesundheit auswirken kann (29). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (15). In einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der vorliegenden Indikation wurde die Frage des WPAI zur Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung bereits als patientenrelevant anerkannt (8).

## ACQ-5

### *Operationalisierung*

#### Studie WAYPOINT

Die Fragebögen ACQ-5 und ACQ-6 werden zur patientenberichteten Bewertung der Asthmasymptome eingesetzt. Während der ACQ-5 ausschließlich die fünf Fragen zu den Symptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot und Keuchen) umfasst, wird mit dem ACQ-6 zusätzlich die Einnahme von kurz wirksamen Beta-Agonisten erfasst (30, 31).

In der Studie WAYPOINT wurde a priori der ACQ-6 als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Patient:innen bewerteten die Asthmakontrolle der vergangenen Woche auf einer Skala von 0 (vollständig kontrolliert) bis 6 (stark unkontrolliert). Der Gesamtscore entspricht dem gleichgewichteten Mittelwert aller sechs Fragen. Ein Wert  $\leq 0,75$  entspricht einer guten Asthmakontrolle, Werte zwischen 0,75 und  $<1,5$  einer teilweisen Asthmakontrolle und Werte  $\geq 1,5$  einer unzureichenden Asthmakontrolle (6, 30). Die Erhebung des ACQ-6 erfolgte nur für Patient:innen mit komorbidem Asthma/ Aspirin-induzierter Atemwegserkrankung (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)/ Analgetika-Intoleranz-Syndrom (non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD) zur Baseline sowie zu den Visiten in Woche 24, Woche 52 (EOT) und während des Follow-Up (Woche 64 und Woche 76) (6).

#### Studie SYNAPSE

Die Operationalisierung des ACQ war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch mit der Ausnahme, dass in der Studie SYNAPSE die Version ACQ-5 erhoben wurde. Die Erhebung des ACQ-5 erfolgte bei Patient:innen mit Asthma-Komorbidität. Der ACQ-5 wurde von dem/der Patient:in mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis Woche 52 oder vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt (8).

#### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Die Auswertung der Studie WAYPOINT wurde an die Studie SYNAPSE angeglichen, sodass im vorliegenden Dossier der patientenrelevante ACQ-5 dargestellt wird. Folglich wurden nur die fünf Symptomskalen, jedoch nicht die Frage zur Einnahme von kurz wirksamen Beta-Agonisten für die Analyse herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum ACQ-5 dargestellt:

- Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des ACQ-5 um  $\geq 0,9$  Punkte (15%) in Woche 52



**Validität**

Der ACQ ist ein standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung der Asthmakontrolle. Beide Versionen, ACQ-5 und ACQ-6, weisen eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs Alpha jeweils 0,98) sowie eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient jeweils 0,82) auf (31). Folglich stellt der ACQ ein valides Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung der Asthmakontrollen bei CRSwNP-Patient:innen mit komorbidem Asthma dar.

**Patientenrelevanz**

Die Patient:innen bewerten anhand des ACQ-5 die Asthmakontrolle ihrer Erkrankung selbst, sodass Änderungen direkt von den Patient:innen wahrgenommen werden. Eine schlechte Asthmakontrolle geht mit einem erhöhten Risiko für Asthmaexazerbationen einher. Asthma stellt die häufigste Komorbidität bei CRSwNP-Patient:innen dar, verstärkt die Symptome und beeinträchtigt die Lebensqualität dieser Patient:innen zusätzlich (32). Der ACQ-5 ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde auch vom G-BA in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für Patient:innen mit Asthma bereits als patientenrelevant anerkannt (33).

**Nasenpolypenscore (NPS)****Operationalisierung**Studie WAYPOINT

Anhand des NPS wird die Polypengröße in den Nasenlöchern der CRSwNP-Patient:innen mittels Nasenendoskopie erfasst. Der Polypenscore kann für jedes Nasenloch einen Wert zwischen 0 und 4 annehmen (Tabelle 4-7), wobei sich der NPS aus der Summe der Polypenscores beider Nasenlöcher zusammensetzt und somit zwischen 0 und 8 liegen kann.

Tabelle 4-7: Definition des endoskopischen NPS für jedes Nasenloch

| Polypenscore                                                            | Polypengröße                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0                                                                       | Keine Polypen                                                                                                                                                                                    |
| 1                                                                       | Kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht den unteren Rand der mittleren Nasenmuschel erreichen                                                                                           |
| 2                                                                       | Polypen, die unter den unteren Rand der mittleren Nasenmuschel reichen                                                                                                                           |
| 3                                                                       | Polypen, die bis zum unteren Rand der unteren Nasenmuschel reichen, oder ein Polyp im mittleren Nasengang mit einem Score von 2 mit einem zusätzlichen Polypen medial zur mittleren Nasenmuschel |
| 4                                                                       | Große Polypen, die eine vollständige oder fast vollständige Obstruktion der unteren Nasenhöhle verursachen, d.h. den Nasenboden berühren                                                         |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                  |

In den Studienzentren wurden durch geschultes Personal standardisierte Videosequenzen aufgezeichnet, die jeweils von zwei zentralen, unabhängigen, verblindeten Prüfarzt:innen ausgewertet wurden. Dabei wurden die Analysemethodik, die Anforderungen für die Aufzeichnungen und die Bewertungskriterien von einer Independent Review Charter (IRC) definiert. Abweichungen zwischen den Scores der beiden Reviewer:innen wurden bei der Beurteilung der Einschlusskriterien und der Wirksamkeitsanalysen verschieden behandelt. Bei Beurteilung des NPS für die Einschlusskriterien in Woche 2 (Run-in) wurde, wenn die Scores für das linke und das rechte Nasenloch beider Reviewer:innen abwichen, aber die Summe der Scores für beide Nasenlöcher jeweils  $>5$  war, der Mittelwert für jedes Nasenloch herangezogen. War die Summe  $<5$  für eine/n Reviewer:in, wurde die Nasenendoskopie von einer dritten unabhängigen Person bewertet, die die NPS-Wertung von einem/r der zwei Reviewer:innen auswählte. Bei Beurteilung des NPS für die Wirksamkeitsanalysen wurde bei Abweichungen der Scores zwischen den zwei Reviewer:innen von einer dritten Person je ein Score für jedes Nasenloch ausgewählt, wobei diese nicht von der/demselben Reviewer:in stammen mussten.

Die Erhebung des NPS erfolgte in den Wochen 2 (Run-in, verwendet als Baseline), 4, 12, 24, 36, 52 (EOT) sowie während des Follow-up in den Wochen 64 und 76 (5, 6).

#### Studie SYNAPSE

Der NPS wurde von entsprechend ausgebildetem medizinischem Personal erhoben (in der Regel durch eine/n Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Ärzt:in. Die aufgezeichneten Aufnahmen dieser nasalen Endoskopie wurden an die Studienzentrale gesandt und dort durch ein zentrales Team von qualifizierten und erfahrenen HNO-Ärzt:innen verblindet ausgewertet.

Endoskopien, die bei der Voruntersuchung, Randomisierung (Baseline) und Woche 52 (primärer Endpunkt) durchgeführt wurden, wurden von zwei unabhängigen Mitgliedern des zentralen Teams bewertet und der Wert des NPS festgelegt. Bei Übereinstimmung wurde dieser Wert als finaler Score eingetragen. Stimmt die Werte nicht überein, wurde eine dritte Person zur Bewertung hinzugezogen und diese entschied dann zwischen den beiden Werten, um ein finales Ergebnis festzulegen. Für alle anderen Zeitpunkte wurde die verblindete, zentrale Auswertung durch nur eine/n Bewerter:in vorgenommen und, wann immer möglich, handelte es sich dabei um dieselben Bewerter:innen.

Der NPS bestand aus der Summe der Werte der rechten und der linken Nasenhöhle mit einer Spanne von 0-8, höhere Werte weisen auf einen schlechteren Zustand hin.

Ein/e Responder:in war definiert als ein/e Patient:in, der/die ohne Durchführung einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie eine Verbesserung (Abnahme) um  $\geq 1$  Punkt verglichen mit Baseline im NPS (basierend auf den zentral erhobenen Daten) zu einem gegebenen Zeitpunkt erreichte.

Zum Zwecke der Randomisierung wurde das Studienzentrum informiert, ob der zentral erhobene Score der Voruntersuchung  $\geq 5$  Punkte auf einer maximalen Skala von 8 Punkten (mit einem Mindestwert von 2 Punkten in beiden nasalen Kavitäten) betrug (d.h., ob der/die Patient:in das Einschlusskriterium erfüllte). Bei anderen Visiten wurde der NPS, wie von der Studienzentrale erhoben, nicht routinemäßig an die Prüfarzt:innen weitergegeben. Die Prüfarzt:innen konnten spezifische Scores über den klinischen Monitor anfordern.

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

#### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Die Operationalisierung des NPS ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar.

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum NPS supportiv dargestellt:

- Veränderung des NPS zur Baseline in Woche 52
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des NPS  $\geq 1$  Punkt in Woche 52

#### ***Validität***

Eine Nasenendoskopie zur Detektion von Polypen spielt eine zentrale Rolle in der Diagnose einer CRSwNP (34). Der NPS wird neben der Ausprägung der Symptomatik für die Definition einer schweren Erkrankung von EUFOREA herangezogen (35). Zudem wird der NPS häufig in klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von CRSwNP-Therapien eingesetzt (36, 37). Folglich stellt der NPS ein etabliertes und valides Messinstrument in der Indikation CRSwNP dar.

#### ***Patientenrelevanz***

Der NPS stellt einen der koprimären Endpunkte in der Studie WAYPOINT dar und wird daher supportiv dargestellt.

#### 4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

##### SF-36

##### *Operationalisierung*

##### Studie WAYPOINT

Der SF-36 (Version 2) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität mit 36 Items, der sich auf die letzten vier Wochen bezieht (38). Die Antworten auf 35 der 36 Items werden zur Erstellung von 8-Domänen-Profilen der Scores zur funktionalen Gesundheit und Lebensqualität verwendet. Bei dem einzeln betrachteten Item Gesundheitsveränderung bewerten die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zum Gesundheitsstatus ein Jahr zuvor. Die acht Domänen umfassen die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zugeordnet. Aus den Subskalen werden die beiden Summenscores (PCS und MCS) berechnet. Der SF-36 wurde in den Wochen -2 (Run-in), 0 (Randomisierung) und danach alle vier Wochen bis Woche 52 (EOT) elektronisch erhoben (5, 6).

##### Studie SYNAPSE

Die Operationalisierung des SF-36 war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. Für die stetigen Analysen bestehen jedoch Unklarheiten hinsichtlich der Auswertungsmethode (39). Daher wurde ein valider indirekter Vergleich nur für die Responderanalysen durchgeführt. Der SF-36 wurde bei Visite 2 (Randomisierung), bei folgenden Visiten (Visite 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) und bei jeder Visite während der Nachbeobachtung ohne Behandlung oder bis zum vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt (8).

##### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum SF-36 dargestellt:

- Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um  $\geq 9,4$  Punkte (15%) in Woche 52
- Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um  $\geq 9,6$  Punkte (15%) in Woche 52

##### *Validität*

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen, um unabhängig von einer bestimmten Erkrankung die Lebensqualität zu erfassen. Er ist umfassend validiert und in über 170 Sprachen verfügbar. Auch in der vorliegenden Indikation CRSwNP wird der SF-36 angewendet. In der zweiten Version des SF-36 wurden Verbesserungen hinsichtlich der Formulierung einiger Fragen und Antwortmöglichkeiten sowie eine Aktualisierung der normativen Daten vorgenommen. Insgesamt weist die zweite Version eine höhere Genauigkeit sowie reduzierten Boden- und Deckeneffekte im Vergleich zur ersten Version auf (40).

***Patientenrelevanz***

Da der SF-36 ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist, ist er per Definition der Allgemeinen Methoden des IQWiG patientenrelevant (41). Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den SF-36 gemessen wird, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ebenfalls als patientenrelevant anzusehen (15). In einer vorangegangenen Nutzenbewertung wurde der SF-36 im vorliegenden AWG der CRSwNP bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (17).

**4.2.5.2.2.4 Sicherheit****Unerwünschte Ereignisse*****Operationalisierung***Studie WAYPOINT

Ein UE war definiert als ein unerwünschter medizinischer Vorfall bei Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel bestand oder nicht. Ein UE konnte ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. abnormale Laborbefunde), Symptom (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel bestand (5).

Alle UE, die während der Studie aufgetreten sind, wurden nach internationalen Standards der guten klinischen Praxis im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand MedDRA Version 27.0 zusammengefasst. Neben den Gesamtraten der UE wurden auch die UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) sowie nach SOC und PT berichtet. UE wurden während der gesamten Studiendauer inkl. der Follow-Up-Phase erhoben. Ausgewertet wurden alle UE, die in der Behandlungsphase auftraten, mit einem Startzeitpunkt nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 33 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, Tod oder Studienausschluss (5-7).

Ein SUE war definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte (5):

- Führt zum Tod
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler

- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den/die Patient:in gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als prädefinierte UESI galten (6):

- Helmintheninfektionen
- Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen
  - Anaphylaktische Reaktionen
  - Hypersensitivität
- Schwerwiegende Infektionen
- Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)
- Guillain-Barré-Syndrom
- Schwerwiegende Herzerkrankungen

#### Studie SYNAPSE

Ein UE war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer/m Patient:in, während der Behandlung mit Studienmedikation, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. klinisch signifikante abnormale Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.

UEs konnten das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen.

Alle UEs wurden im eCRF der/des Patient:in erfasst. Begleiterkrankungen, die bereits vor Eintritt in die Studie bestanden, wurden nicht als UEs gewertet, es sei denn, sie verschlimmerten sich während des Behandlungszeitraums. Vorbestehende Erkrankungen wurden im eCRF dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert.

Die Definition von SUE (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein SUE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:

- lebensbedrohlich war,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte,

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

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

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

Die Definition von UESI und anderer UE von Interesse unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse.

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

Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt, angefangen mit Visite 2 (Randomisierung) bis zur letzten Visite innerhalb der Nachbeobachtungsphase. Zusätzliche, ungeplante Untersuchungen (wie z.B. Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Labortests) konnten im Rahmen der Studie jederzeit durchgeführt werden, wenn diese klinisch indiziert waren, um eine geeignete Überwachung der Sicherheit zu gewährleisten (8).

#### Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden

Die Operationalisierung der Endpunkte in der Nutzendimension Sicherheit war in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar. Im vorliegenden Dossier werden alle Endpunkte zu den UE für die Behandlungsperiode dargestellt, da dies ein gängiges Vorgehen zur Darstellung auftretender UE im Kontext einer Studienmedikation ist und dies auch im Mepolizumab-Dossier für die Studie SYNAPSE angewendet wurde (8).

Aus Transparenzgründen werden die Analysen in der Nutzendimension Sicherheit für die Studie WAYPOINT vollständig gemäß den Vorgaben des G-BA dargestellt, auch wenn einzelne Analysen für die Studie SYNAPSE nicht vorlagen. Für die Studie SYNAPSE liegt keine Auswertung für die Kategorie schwere UE vor. In der Auswertung zu den SUE wurden im Mepolizumab-Dossier für die Studie SYNAPSE Todesfälle ausgeschlossen, die Auswertung der Studie WAYPOINT wurde dahingehend angepasst. Für die Gesamtraten der UE erfolgt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, während die Analyse der UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT sowie der UESI jeweils ausschließlich auf Einzelstudienebene erfolgt. Ein indirekter Vergleich für die UE nach SOC und PT ist nicht möglich, da für die Studie SYNAPSE nur die Daten zu den Analysen gemäß den Schwellenwerten des G-BA zur Verfügung stehen. Ebenso ist ein indirekter Vergleich für die UESI nicht möglich, da die Definition in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE nicht deckungsgleich ist.

Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Sicherheit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse dargestellt:

Anteile der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis der folgenden Kategorien:

- UE
- Schwere UE (nur für die Studie WAYPOINT verfügbar)
- SUE (ausgenommen Todesfälle)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

### ***Validität***

Die Erfassung der UE erfolgte nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation und wurde anhand des MedDRA zusammengefasst. Die Validität der Endpunkte zu UE ist somit gegeben.

### ***Patientenrelevanz***

Das Auftreten von UE ist bereits per Definition patientenrelevant (15, 41). In Folge eines UE kann es zu einer Anpassung oder einem Abbruch der initialen Therapie kommen, was zu einer reduzierten Wirksamkeit der Behandlung führen kann. Ein UE kann folglich unmittelbar durch die hervorgerufenen zusätzlichen Symptome als auch durch notwendige Anpassung der Medikation die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigen.



#### **4.2.5.2.3 Statistische Analysen der Endpunkte**

##### **Analysepopulation der Studie WAYPOINT**

In die Studie SYNAPSE wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patient:innen mit mindestens einer vorherigen NP-Operation eingeschlossen (Anhang 4-E). Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten, wurde im vorliegenden Dossier für den indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab nur die Subpopulation der Patient:innen aus der Gesamtpopulation von WAYPOINT herangezogen, die eine vorherige NP-Operation erhalten haben. Bei dem entsprechenden Parameter „NP-Operation vor Studienbeginn (ja/nein)“ handelte es sich in der Studie WAYPOINT um einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, der für die Randomisierung herangezogen wurde. Somit wurde bei der Studie WAYPOINT sichergestellt, dass auch in der herangezogenen Subpopulation eine randomisierte Zuteilung auf die beiden Behandlungsgruppen vorlag. Die WAYPOINT-Subpopulation der Patient:innen mit mindestens einer NP-Operation vor der Studie umfasste 71,3% der WAYPOINT-Gesamtpopulation (konkret 291 der 408 randomisierten und tatsächlich behandelten Patient:innen, diese teilten sich wie folgt auf die beiden Behandlungsgruppen auf: n = 144 (Tezepelumab), n = 147 (Placebo)).

##### **Analysesets der Studie WAYPOINT**

###### ***Modified Full Analysis Set (mFAS)***

Das Full Analysis Set (FAS) der Studie WAYPOINT umfasst alle Patient:innen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie das Protokoll einhielten oder weiterführend an der Studie teilnahmen. Alle Patient:innen wurden gemäß dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Das im vorliegenden Dossier verwendete mFAS, schließt nur Patient:innen mit vorheriger NP-Operation ein. Das mFAS wurde für Wirksamkeitsendpunkte inklusive der patientenberichteten Endpunkte herangezogen.

###### ***Modified Full Analysis Set – Subanalyseset mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD (mFAS-Komorbiditäten)***

Das mFAS-Komorbiditäten schließt alle Patient:innen des mFAS mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline ein. Entsprechend umfasst das Analyseset nur Patient:innen mit mindestens einer vorherigen NP-Operation und gleichzeitig komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline. Alle Patient:innen wurden gemäß dem ITT-Prinzip entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Das mFAS-Komorbiditäten wurde für den Endpunkt ACQ-5 herangezogen.

***Modified Safety Analysis Set (mSAF)***

Das Safety Analysis Set (SAF) besteht aus allen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient:innen wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet, falls es Abweichungen zwischen Randomisierung und tatsächlicher Behandlung gab. Das im vorliegenden Dossier herangezogene mSAF schließt nur die Patient:innen ein, die eine vorherige NP-Operation erhalten haben und wurde für alle Sicherheitsendpunkte verwendet.

**Analysepopulation der Studie SYNAPSE**

Im vorliegenden Dossier wurde für den indirekten Vergleich die Gesamtpopulation der Studie SYNAPSE herangezogen.

**Analysesets der Studie SYNAPSE**

Für die Studie SYNAPSE wurden alle randomisierten Patient:innen herangezogen und dabei wurden dieselben Analysesets wie in der Studie WAYPOINT verwendet. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte gemäß des ITT-Prinzips anhand des ITT-Sets (ITT), wobei für den Endpunkt ACQ-5 nur Patient:innen mit komorbidem Asthma (ITT-Komorbiditäten) berücksichtigt wurden. Die Sicherheitsendpunkte wurden anhand des SAF ausgewertet (8).

**Auswertung der Endpunkte*****Estimand-Strategien***

Um einen aussagekräftigen indirekten Vergleich zur zVT Mepolizumab durchführen zu können, werden die im Mepolizumab-Dossier verwendeten Estimand-Strategien auch für die Studie WAYPOINT angewandt (Tabelle 4-8).

***Estimand 1 (mit Ersetzung)***

Bei Estimand 1 (mit Ersetzung) wurden fehlende Daten wie folgt ersetzt: Für alle kontinuierlichen Endpunkte wurden fehlende Werte mittels des schlechtmöglichen Werts (Worst Possible Score, WPS) imputiert. Für Responder-Analysen wurden Patient:innen mit fehlenden Werten als Nicht-Responder gewertet. Patienten mit fehlendem Baseline-Wert wurden von den Analysen ausgeschlossen. Bezüglich interkurrenter Ereignisse wurde eine Imputation gemäß WPS nach NP-Operation vorgenommen, wohingegen nach SCS- oder Biologika-Therapie sowie bei Behandlungsabbruch die beobachteten Daten herangezogen wurden.

***Estimand 2 (ohne Ersetzung)***

Der Estimand 2 (ohne Ersetzung) stimmt mit Ausnahme des Umgangs mit NP-Operationen mit dem Estimand 1 (mit Ersetzung) überein. Nach NP-Operationen wurden beim Estimand 2 (ohne Ersetzung) die beobachteten Daten herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt, wenn möglich, basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung). Dabei handelt es sich nach Ansicht des IQWiG im vorliegenden AWG um die bevorzugte Analysealternative, da NP-Operationen im zu bewertenden AWG nicht das Ende aller Therapien darstellen, sondern Teil einer Therapiestrategie sind (42).

Tabelle 4-8: Estimand-Strategien

|                                                                             | <b>Estimand gemäß SAP<br/>der Studie WAYPOINT</b>                                                                                                                                                                                         | <b>Estimand 1<br/>(mit Ersetzung) gemäß<br/>der Studie SYNAPSE</b>                                                                                                                                                                                     | <b>Estimand 2<br/>(ohne Ersetzung) gemäß<br/>der Studie SYNAPSE</b>                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Umgang mit interkurrenten Ereignissen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NP-Operation<br>(tatsächlich)                                               | WPS<br>In Responderanalysen<br>Non-Responder                                                                                                                                                                                              | WPS<br>In Responderanalysen<br>Non-Responder                                                                                                                                                                                                           | Beobachtete Daten<br>In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                        |
| SCS- oder<br>Biologika-Therapie                                             | WOCF<br>In Responderanalysen<br>Non-Responder<br>Hinweis: Im Falle einer<br>SCS- oder Biologika-<br>Therapie, die nicht<br>aufgrund von NP erfolgt,<br>wurden die beobachteten<br>Daten herangezogen.                                     | Beobachtete Daten<br>In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                        | Beobachtete Daten<br>In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                        |
| Behandlungsabbruch<br>ohne NP-Operation,<br>SCS- oder<br>Biologika-Therapie | Beobachtete Daten<br>Fehlende Daten nach<br>Baseline wurden mittels<br>MI (MAR) imputiert,<br>In Responderanalysen<br>wurde der Antwortstatus<br>auf der Grundlage<br>dichotomisierter Werte in<br>imputierten Datensätzen<br>abgeleitet. | Beobachtete Daten<br>In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                        | Beobachtete Daten<br>In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                        |
| Studienabbruch<br>ohne NP-Operation,<br>SCS- oder<br>Biologika-Therapie     | Siehe<br>Behandlungsabbruch ohne<br>NP-Operation, SCS- oder<br>Biologika-Therapie                                                                                                                                                         | In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>basierte der Antwortstatus<br>auf beobachteten Daten<br>und fehlende Daten nach<br>Baseline wurden mittels<br>NRI imputiert. | In kontinuierlichen<br>Analysen wurden fehlende<br>Daten nach Baseline<br>mittels WPS ersetzt.<br>In Responderanalysen<br>basierte der Antwortstatus<br>auf beobachteten Daten<br>und fehlende Daten nach<br>Baseline wurden mittels<br>NRI imputiert. |
| Alle Werte nach<br>Baseline fehlend                                         | Fehlende Daten nach<br>Baseline wurden durch<br>den Baselinewert ersetzt.                                                                                                                                                                 | Patient:innen mit<br>fehlendem Baselinewert<br>wurden von<br>kontinuierlichen und<br>Responderanalysen<br>ausgeschlossen.<br>In Responderanalysen<br>wurden fehlende Daten<br>nach Baseline mittels NRI<br>imputiert.                                  | Patient:innen mit<br>fehlendem Baselinewert<br>wurden von<br>kontinuierlichen und<br>Responderanalysen<br>ausgeschlossen.                                                                                                                              |

|                                                                         | <b>Estimand gemäß SAP<br/>der Studie WAYPOINT</b> | <b>Estimand 1<br/>(mit Ersetzung) gemäß<br/>der Studie SYNAPSE</b> | <b>Estimand 2<br/>(ohne Ersetzung) gemäß<br/>der Studie SYNAPSE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                   |                                                                    |                                                                     |

### ***Binäre Endpunkte***

Für binäre Endpunkte wurden die Anzahl und der Anteil von Patient:innen mit Ereignis zum Auswertungszeitpunkt sowie der Behandlungseffekt anhand RR, Odds Ratio (OR) und der absoluten Risikoreduktion (ARR) jeweils mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten ausgewertet.

### ***Binäre Wirksamkeitsendpunkte***

Für den binären Endpunkt NPS und SCS-Therapie sowie die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte erfolgte die Analyse mittels binärer Regressionsmodelle mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut (entsprechend der Auswertungen im Mepolizumab-Dossier). Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige pWert und das korrespondierende 95%-Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt<sup>5</sup>. Die Eosinophilenanzahl im Blut wurde vor der Analyse logarithmisch transformiert, wobei die Transformation für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierte. Falls eines dieser Modelle nicht konvergierte, wurde ein unadjustiertes Modell nur mit dem Behandlungsarm als Term verwendet.

### ***Binäre Sicherheitsendpunkte***

Für die binären Sicherheitsendpunkte erfolgte die Auswertung für die Anzahl an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis bis zum Auswertungszeitpunkt anhand einer 2x2 Kontingenztafel mit entsprechendem 95% Wald-KI. Der p-Wert wurde mit einem exakten Test nach Fisher ermittelt. Im Falle von 0 oder 100% Ereignissen für eine der Behandlungsgruppen wird jeweils eine Nullzellenkorrektur angewendet, bevor das RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Nullzellenkorrektur vorgenommen. Bei 0 oder 100% Ereignissen in beiden Gruppen wurde im Output nicht berechenbar (not computable, „NC“) angegeben.

---

<sup>5</sup> Für SYNAPSE wurde für Estimand 1 das 95%-KI für RR und ARR basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Für Estimand 2 wurde der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.

***Jahresrate (rate ratio)***

Die annualisierte Rate Ratio mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurde analog zum Mepolizumab-Dossier unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder >2), sowie mit dem Logarithmus der Zeit (Jahr) in der Studie bis zur Woche 52 als Offset-Variable durchgeführt. Die Eosinophilenanzahl im Blut wurde vor der Analyse logarithmisch transformiert, wobei die Transformation für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierte. Da das für die Studie SYNAPSE verwendete Modell auch unter Berücksichtigung der einzigen Entscheidung zur Operation als Ereignis im Tezepelumab-Arm für die Studie WAYPOINT nicht konvergierte, werden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse zur Rate Ratio dargestellt.

***Kontinuierliche Endpunkte***

Für die kontinuierlichen Endpunkte wurden die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline pro Visite tabellarisch zusammengefasst. Die Statistiken umfassten die Anzahl an Patient:innen mit Erhebung pro Visite (n), den Mittelwert und die Standardabweichung (Standard Deviation, SD). Zusätzlich wurde die Veränderung zur Baseline als Verlaufsgrafik dargestellt.

Der Behandlungseffekt wurde mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet (entsprechend der Auswertungen im Mepolizumab-Dossier). Für das Modell wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Die Kenward-Roger-Methode wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Korrektur von Verzerrungen in den Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet<sup>6</sup>. Die Schätzungen basierten auf einer aus den beobachteten Anteilen erhaltenen Gewichtung, die auf jedes Level der Klassenvariablen angewendet wurde. Die Eosinophilenanzahl im Blut wurde vor der Analyse logarithmisch transformiert, wobei die Transformation für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierte.

Außerdem wurden für die kontinuierlichen Analysen der NPSD-Items die Daten für die Studie WAYPOINT mit und ohne Reskalierung ausgewertet. Die Auswertung ohne Reskalierung erfolgte anhand der Originalskala von 0 bis 3, wohingegen für die Auswertung mit Reskalierung die Werte der NPSD-Items an die VAS-Werte von 0 bis 10 angepasst wurden, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Der indirekte Vergleich wurde anschließend auf Basis von Hedges' g (ohne Reskalierung) bzw. auf Basis von  $\Delta$ LS-MW (mit Reskalierung) durchgeführt.

---

<sup>6</sup> Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und zur Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.

Im vorliegenden Dossier wurden aus dem MMRM pro Visite die Änderung zur Baseline als Least-Square Mittelwert (LS-MW) pro Behandlungsarm und der Unterschied der Änderung zur Baseline (LS-MW) zwischen den Behandlungsgruppen als  $\Delta$ LS-MW jeweils mit zugehörigem Standardfehler (Standard Error, SE) und 95%-KI berechnet. Das berichtete  $n$  gibt die Anzahl an Patient:innen mit tatsächlich beobachteten Werten zur jeweiligen Visite an. Für die  $\Delta$ LS-MW wurde zusätzlich der  $p$ -Wert ermittelt. Hedges'  $g$  und das zugehörige 95%-KI wurden berechnet, um das Ausmaß des Behandlungseffektes zu bestimmen. Hierbei wurde Hedges'  $g$  durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert.

### ***Time-to-Event (TTE)-Endpunkte***

Für Zeit zum Ereignis (Time-to-event, TTE)-Endpunkte wurden die Anzahl und der Prozentsatz von Patient:innen mit mindestens einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit dem entsprechenden 95%-KI nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Patient:innen, die die Studie vor Erreichen des Ereignisses oder vor dem geplanten Ende abbrachen, gingen als zensierte Beobachtungen in die Analysen ein. Die Zensierungsgründe werden in Anhang 4-G angegeben. Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI als Maß für den Behandlungseffekt und der  $p$ -Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2 für die Studie WAYPOINT bzw. VAS nasale Obstruktion für die Studie SYNAPSE),  $\log(e)$  Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder  $>2$ ) als Kovariaten berechnet. Die Eosinophilenanzahl im Blut wurde vor der Analyse logarithmisch transformiert, wobei die Transformation für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierte. Patient:innen mit fehlenden Werten bei den Kovariaten wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive der Anzahl an Patient:innen unter Risiko pro Visite dargestellt. Bei der Analyse des TTE-Endpunkts „Zeitpunkt bis zur Operation“ wurde das Ereignis „NP-Operation“ herangezogen.

Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, um die Konvergenz des Modells sicherzustellen. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten hingegen in beiden Studienarmen Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen auf, sodass ausschließlich tatsächliche NP-Operationen herangezogen wurden.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>7</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9, 7</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Die in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE präspezifizierten Subgruppen sind in Tabelle 4-9 dargestellt. Ein indirekter Vergleich ist dabei nur für Subgruppen möglich, die in beiden Studien identisch erhoben wurden. Da für die Studie WAYPOINT im Gegensatz zur Studie SYNAPSE patientenindividuelle Daten vorliegen, wurden die Kategorien der Subgruppenmerkmale der Studie WAYPOINT wenn möglich an die Kategorien der Studie SYNAPSE angepasst. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Subgruppenanalysen dargestellt, die entweder gemäß Modulvorlage gefordert sind oder solche, für die das entsprechende Subgruppenmerkmal einen Stratifizierungsfaktor in mindestens einer der Studien darstellte. Des Weiteren werden diese nur für patientenrelevante Endpunkte dargestellt, für die ein indirekter Vergleich möglich ist. Der indirekte Vergleich umfasst somit Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, AERD und der Anzahl vorheriger NP-Operationen (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich

| Subgruppe                                                                                  | Studie WAYPOINT<br>(Tezepelumab)<br>Subgruppenmerkmale                            | Studie SYNAPSE<br>(Mepolizumab)<br>Subgruppenmerkmale                                                                            | Indirekter Vergleich<br>durchgeführt                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (Tezepelumab gegenüber Mepolizumab)</b> |                                                                                   |                                                                                                                                  |                                                                                                               |
| Alter                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;65 Jahre</li> <li>≥65 Jahre</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>18 - &lt;40 Jahre</li> <li>40 - 64 Jahre</li> <li>≥65 Jahre</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>18 - &lt;40 Jahre</li> <li>40 - 64 Jahre</li> <li>≥65 Jahre</li> </ul> |
| Geschlecht                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Weiblich</li> <li>Männlich</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Weiblich</li> <li>Männlich</li> </ul>                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Weiblich</li> <li>Männlich</li> </ul>                                  |
| Abstammung/Ethnie                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Weiß</li> <li>Nicht-weiß</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwarz oder afroamerikanisch</li> <li>Weiß</li> <li>Asiatisch</li> <li>Andere</li> </ul> | NC                                                                                                            |
| Vorherige NP-Operationen                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                | NA                                                                                                                               | NC                                                                                                            |

| Subgruppe                                                      | Studie WAYPOINT<br>(Tezepelumab)<br>Subgruppenmerkmale                                                                                                                                                         | Studie SYNAPSE<br>(Mepolizumab)<br>Subgruppenmerkmale                                                                                                                                                       | Indirekter Vergleich<br>durchgeführt                                                       |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allergische Rhinitis                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                             | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Komorbides Asthma <sup>a</sup>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                          | NC <sup>b</sup>                                                                            |
| AERD <sup>c</sup>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                         |
| Eosinophilenzahl zur Baseline                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;150 Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li><math>\geq 150</math> bis &lt;300 Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li><math>\geq 300</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 0,3</math> GI/L</li> <li><math>&gt;0,3 - \leq 0,5</math> GI/L</li> <li><math>&gt;0,5 - \leq 0,7</math> GI/L</li> <li><math>&gt;0,7</math> GI/L</li> </ul> | Nicht durchgeführt                                                                         |
| BMI                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;30 kg/m<sup>2</sup></li> <li><math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>                                                                                       | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Region 1                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>China</li> <li>Japan</li> <li>ROW</li> </ul>                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Europa</li> <li>USA</li> <li>ROW</li> </ul>                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Region 2                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Asien-Pazifik-Raum einschl. China und Japan</li> <li>Europa</li> <li>Nordamerika</li> </ul>                                                                             | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| NPS zur Baseline                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;6 (Median)</li> <li><math>\geq 6</math> (Median)</li> </ul>                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;5 (Median)</li> <li><math>\geq 5</math> (Median)</li> </ul>                                                                                                      | Nicht durchgeführt                                                                         |
| NCS zur Baseline                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;Median</li> <li><math>\geq</math>Median</li> </ul>                                                                                                                  | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Zeit seit letzter NP-Operation                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;3 Jahre</li> <li><math>\geq 3</math> Jahre</li> </ul>                                                                                                               | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Anzahl vorheriger NP-Operationen                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li><math>\geq 2</math></li> </ul>                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>2</li> <li><math>&gt;2</math></li> </ul>                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>2</li> <li><math>&gt;2</math></li> </ul> |
| Vorherige SCS-Therapie für NP                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> </ul>                                                                                                                                             | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Körpergewicht (Quartile)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Quartile zur Baseline</li> </ul>                                                                                                                                        | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Status der Staphylococcus aureus-Besiedlung in der Nasenkultur | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>Nein</li> <li>Nicht zutreffend</li> </ul>                                                                                                                   | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |
| Eosinophilenzahl (Quartile)                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Quartile zur Baseline</li> </ul>                                                                                                                                        | NA                                                                                                                                                                                                          | NC                                                                                         |

| Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studie WAYPOINT<br>(Tezepelumab)<br>Subgruppenmerkmale                                              | Studie SYNAPSE<br>(Mepolizumab)<br>Subgruppenmerkmale | Indirekter Vergleich<br>durchgeführt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Gesamt-IgE im Serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quartile zur Baseline</li> </ul>                           | NA                                                    | NC                                   |
| Perennialer spezifischer IgE-Status                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiv</li> <li>• Negativ</li> <li>• Unbekannt</li> </ul> | NA                                                    | NC                                   |
| Saisonaler spezifischer IgE-Status                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiv</li> <li>• Negativ</li> <li>• Unbekannt</li> </ul> | NA                                                    | NC                                   |
| <p>a: In der Studie WAYPOINT war die Subgruppe a priori als komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD definiert und wurde post hoc an die Studie SYNAPSE angepasst.</p> <p>b: Für die Studie SYNAPSE wurde die Subgruppe komorbides Asthma nur deskriptiv für die Endpunkte NPS, VAS nasale Obstruktion und Anteil der Patient:innen mit SCS-Therapie durchgeführt. Ein indirekter Vergleich basierend auf den im vorliegenden Dossier verwendeten Modellen ist daher nicht möglich.</p> <p>c: In der Studie WAYPOINT war die Subgruppe a priori als AERD/NSAID-ERD definiert und wurde post hoc an die Studie SYNAPSE angepasst.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (6, 8)</p> |                                                                                                     |                                                       |                                      |

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patient:innen umfasste und bei binären Ereignissen mindestens zehn Ereignisse pro Subgruppe auftraten.

Die Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich konnten nur für Endpunkte durchgeführt werden, bei denen Ergebnisse zu den Subgruppen aus beiden Studien vorlagen. Für alle Subgruppenanalysen wurden als Heterogenitätstest ein Cochran's Q-Test basierend auf den jeweiligen Effektschätzern aus dem indirekten Vergleich pro Subgruppenmerkmal durchgeführt.

#### 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 darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> 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)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</sup>.

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<sup>15, 16, 17</sup>.

<sup>10</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>15</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> 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.

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

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

### **Fragestellung**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3) konnte keine direkt vergleichende Evidenz für Tezepelumab als *Add-on*-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Abschnitt 4.2.1) identifiziert werden.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien im vorliegenden AWG wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zVT Mepolizumab durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche mit der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zVT Mepolizumab über den Brückenkomparator Placebo + SoC durchgeführt. Das detaillierte Vorgehen der Recherche ist in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Recherche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1 sowie Anhang 4-A bis Anhang 4-D dokumentiert.

In Abbildung 4-1 ist die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC grafisch dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Studien WAYPOINT und SYNAPSE sowie der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.

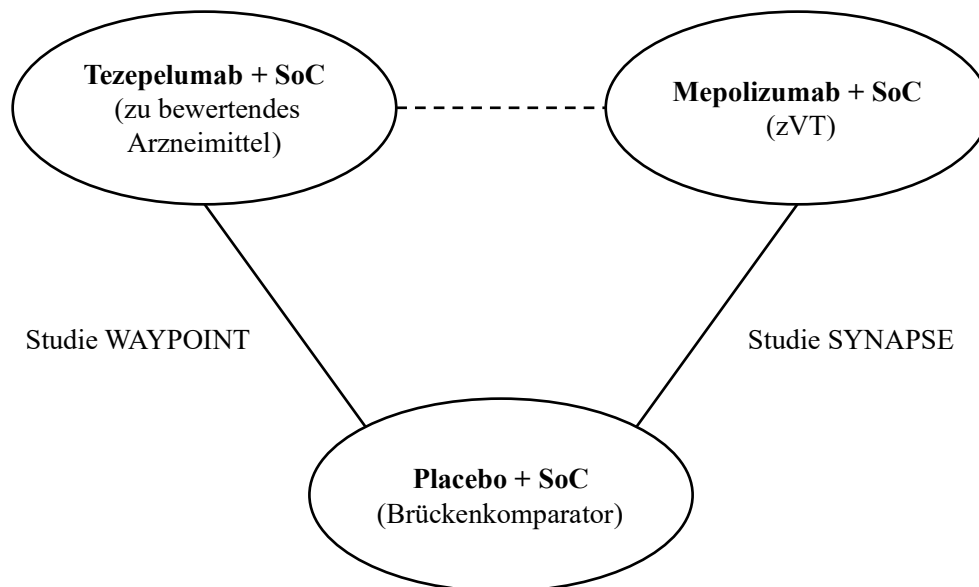


Abbildung 4-1: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

### Prüfung der Ähnlichkeit

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien WAYPOINT und SYNAPSE wird anhand der Kriterien Studiendesign, Patientenpopulation, Brückenkompator und Operationalisierung der Endpunkte bewertet. Die Beschreibung des Studiendesigns und der Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und die Bewertung der Ähnlichkeit erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.3. Wie im Detail in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.2.1.2.3 beschrieben, wird für den indirekten Vergleich eine Subpopulation der Studie WAYPOINT und die Gesamt-Population der Studie SYNAPSE herangezogen, um eine größtmögliche Ähnlichkeit herzustellen.

### Prüfung der Homogenität und Konsistenz

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, können keine Aussagen zur Homogenität getroffen werden und es kann keine Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz im Vergleich zu anderen Studien durchgeführt werden.

### Methodik des indirekten Vergleichs

Der Vergleich von Tezepelumab + SoC gegenüber der zVT Mepolizumab + SoC erfolgt anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher (43). Falls die Operationalisierung eines Endpunktes zwischen den Studien abweicht, wurde, soweit möglich, die Operationalisierung der Studie WAYPOINT (Tezepelumab) an die Operationalisierung der Studie SYNAPSE (Mepolizumab) angeglichen (Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

### Programmcode und Software

Für die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher und die Heterogenitätsp-Werte nach Cochran's Q-Test wurde die Software R Version 4.4.1 (2024-06-14) verwendet.

### **Sensitivitätsanalysen**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### 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 4-10: 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                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT (D5242C00001, NCT04851964)                                     | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 22.04.2021 bis 11.12.2024<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Primärer Datenschnitt: 23.09.2024</li> <li>Finaler Datenschnitt: 23.01.2025</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumab 210 mg (s.c.) + SoC</li> <li>Placebo (s.c.) + SoC</li> </ul> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                            |                   |                                                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                 |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information: 01.10.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                                                      | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| WAYPOINT (D5242C00001, NCT04851964)                                     | A3: Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.    |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                     |

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

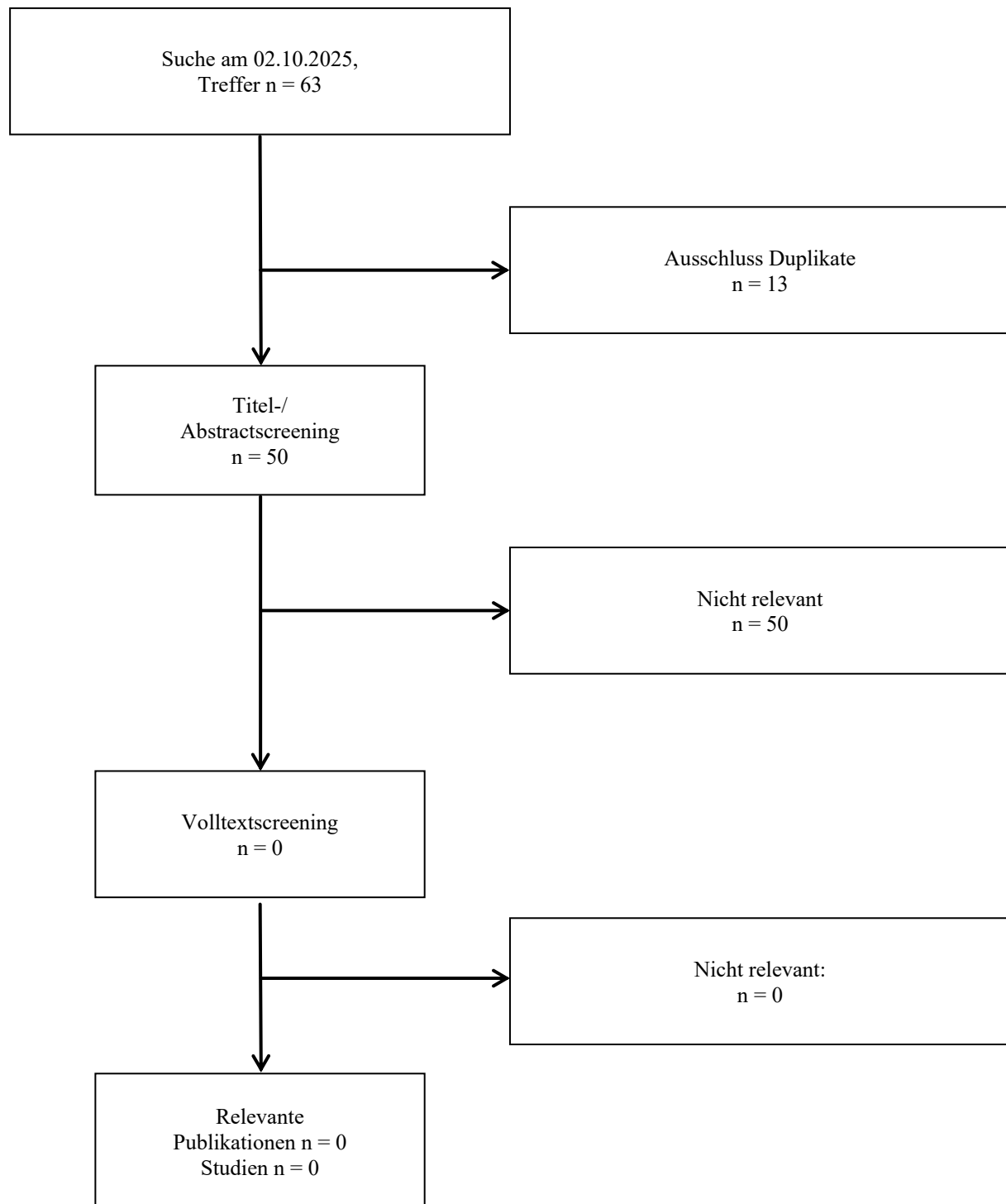


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierte nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract keine Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden.

**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 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |
| 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.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Information: 01.10.2025

**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 4-10) 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.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA                 |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Information: 10.10.2025

**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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| <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> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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.*

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>                                                           | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt,<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                                                                                                            |                                                                           |                                                                    |                                                                                            |                                              |                                                                              |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                            |                                                                           |                                                                    |                                                                                            |                                              |                                                                              |



Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i> |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |            |            |                                                                                                                                 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |            |            |                                                                                                                                 |

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe                                                        | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Populationscharakteristika<br/>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br/>Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere<br/>Basisdaten projektabhängig</i> |
|-------------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                             |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                             |

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

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

Nicht zutreffend.

#### 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                                                                         |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Nicht zutreffend.                                                       |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |              |                                       |            |            |            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |              |                                       |            |            |            |

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie                                                                  | Operationalisierung |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                     |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                     |

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                                                                                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                      |

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 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.<sup>1</sup>

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

<sup>16</sup> unbesetzt

Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren 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 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                    | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                     |       |            |                            |                            |                            |                            |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |       |            |                            |                            |                            |                            |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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.*



Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt<br>Studie                                                                             | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-<br>b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-<br>d> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                                              |       |            |                            |                                |                            |                                |
| k.A.: keine Angabe.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |       |            |                            |                                |                            |                                |

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 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).*

Nicht zutreffend.

## 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*

##### 4.3.2.1.1.1 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 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für einen indirekten Vergleich

| Studie                                                                  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                                                                                                                                                                                     | Therapiearme                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT (D5242C00001, NCT04851964)                                     | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 22.04.2021 bis 11.12.2024<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primärer Datenschnitt: 23.09.2024</li> <li>○ Finaler Datenschnitt: 23.01.2025</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumab 210 mg (s.c.) + SoC</li> <li>• Placebo (s.c.) + SoC</li> </ul> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                            |                   |                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 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.*

Stand der Information: 01.10.2025

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-25 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für einen indirekten Vergleich

| Studienbezeichnung                                                      | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                       |                                                     |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                     |

**4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

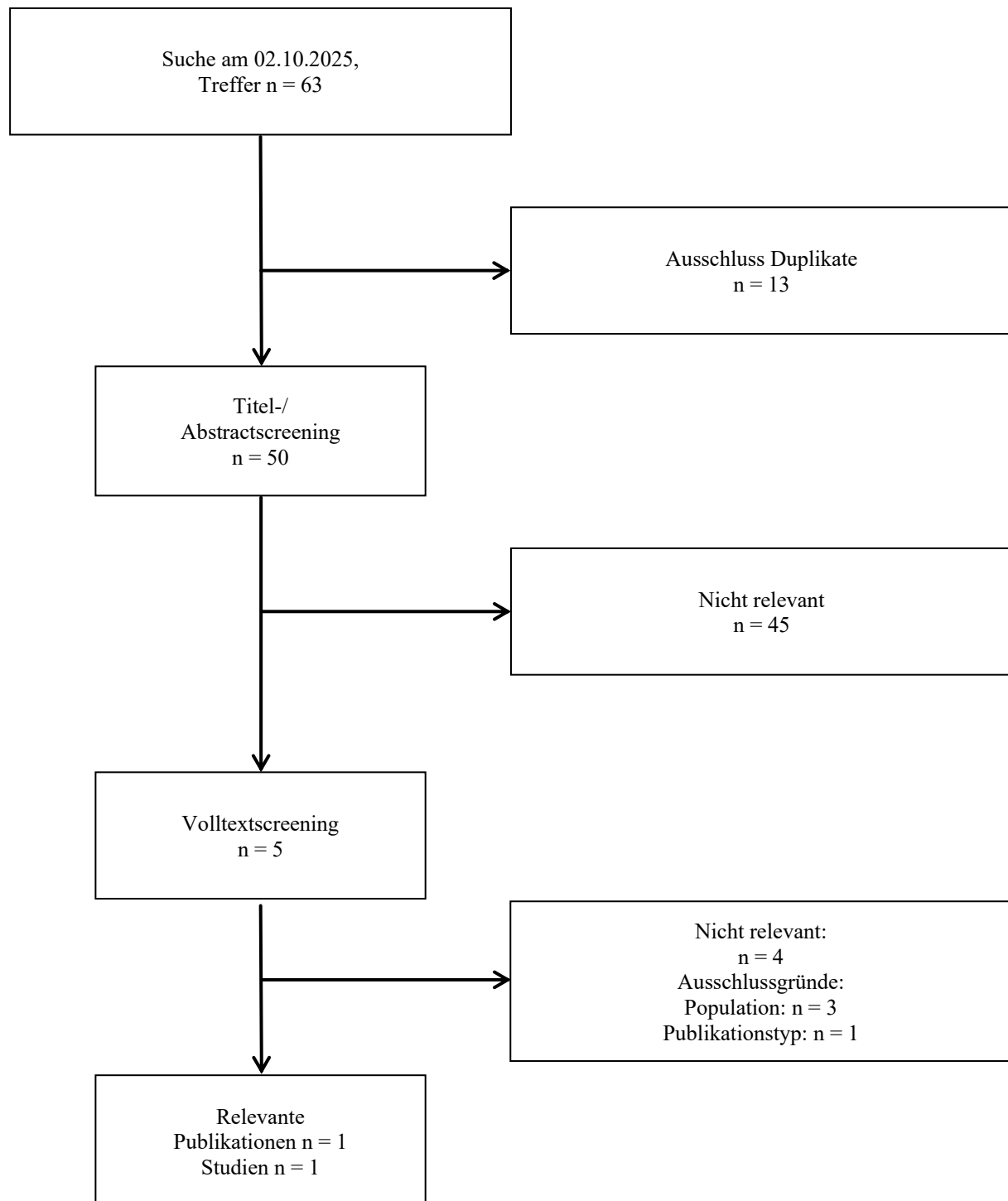


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Tezepelumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt fünf Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. In der bibliografischen Literaturrecherche für RCT für indirekte Vergleiche wurde für Tezepelumab eine Publikation zu einer klinischen Studie identifiziert:

- Lipworth et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. The New England Journal of Medicine. 392: 1178-1188. 2025 (44).

Bei dieser handelt es sich um eine Publikation zur Studie WAYPOINT (D5242C00001, NCT04851964). Die Studie wurde als relevant eingestuft.

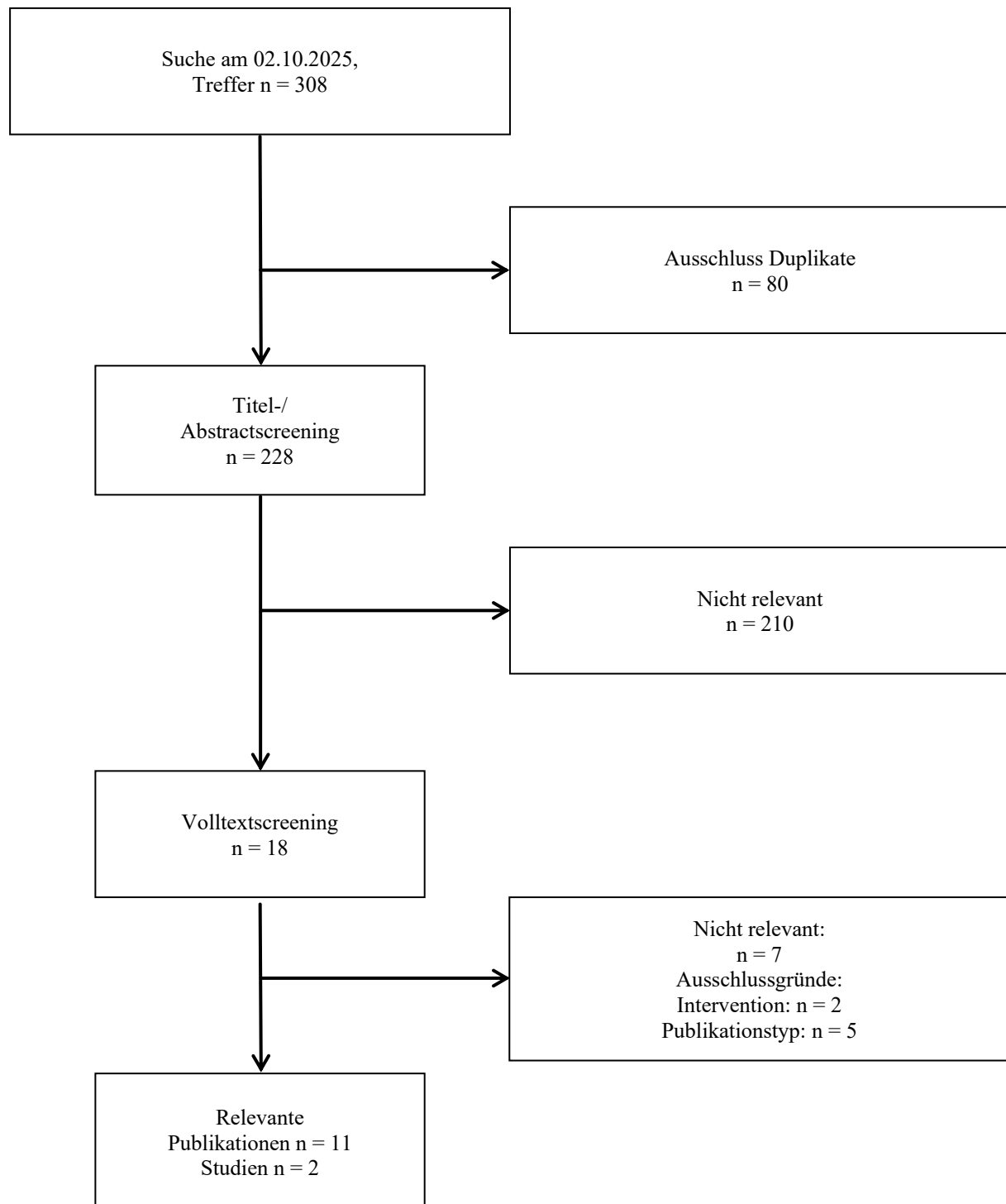


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Mepolizumab  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 18 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. In der bibliografischen Literaturrecherche für RCT für indirekte Vergleiche wurden für Mepolizumab elf Publikationen zu zwei klinischen Studien identifiziert:

- Mullol et al. The impact of mepolizumab on sleep impairment in CRSwNP: post hoc analyses of SYNAPSE and MUSCA. *Rhinology* 62(6): 669-680, 2024 (45).
- Fujieda et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. *Rhinology* 62-5: 576-589, 2024 (46).
- Mullol et al. Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE. *Rhinology* 62: 3, 320 - 329, 2024 (47).
- Desrosiers et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *International Forum of Allergy & Rhinology*.14:18–31. 2024 (48).
- Chupp et al. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In practice 11(11): 3504-3512.e2. 2023 (49).
- Fokkens et al. Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study. *Journal of patient-reported Outcomes*. 7(1):4. 2023 (50).
- Hopkins et al. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP. *Rhinology*. 61(2): 108-117. 2023 (51).
- Fokkens et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. *Allergy*. 78(3):812-821. 2023 (52).
- Bachert et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 149(5):1711-1721. 2022 (53).
- Han et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 9(10):1141-1153. 2021 (54).
- Luong et al. Peak nasal inspiratory flow assessment of polyp size and response from SYNAPSE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology Global*. 20;3(4):100327. 2024 (55).



Bei Fujieda et al. handelt es sich um eine Publikation zur Studie MERIT. Die Studie MERIT wurde zum Zwecke der Zulassung in Japan und China entwickelt. Bei allen anderen Publikationen handelt es sich um Publikationen zur Studie SYNAPSE. Die Studie SYNAPSE wurde auch im Rahmen der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert (Abschnitt 4.3.2.1.1.4). Das dazugehörige Nutzenbewertungsverfahren 2021-12-01-D-746 stellt aus Sicht von AstraZeneca die bestverfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich dar. Aus diesem Grund werden nur die im dazugehörigen Modul 4, Anhang 4-G und IQWiG-Addendum präsentierten Ergebnisse zur Studie SYNAPSE für die Erstellung des indirekten Vergleiches mit Mepolizumab verwendet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.3.2.1.1.3 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 4-25) 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 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )    | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| WAYPOINT<br>(D5242C00001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ClinicalTrials.gov:<br>NCT04851964 (56)<br>EU-CTR:<br>2020-003062-39 (57)<br>WHO ICTRP:<br>JPRN-<br>jRCT2031210110 (58) | ja                                                                                | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| SYNAPSE<br>(205687)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | AMICE:<br>2016-004255-70 (59)                                                                                           | nein                                                                              | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| MERIT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ClinicalTrials.gov:<br>NCT04607005 (60)<br>WHO ICTRP:<br>NCT04607005 (61)                                               | nein                                                                              | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| <p>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.</p> <p>b: Die Studie MERIT wurde zum Zwecke der Zulassung in Japan und China entwickelt. Die Ergebnisse dieser Studie werden nicht für das Dossier herangezogen. Aus Sicht von AstraZeneca stellt das im Rahmen der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierte Nutzenbewertungsverfahren 2021-12-01-D-746 zur Studie SYNAPSE die bestverfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich dar (Abschnitt 4.3.2.1.1.4). Aus diesem Grund werden einzig die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse zur Studie SYNAPSE für die Erstellung des indirekten Vergleiches mit Mepolizumab herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                                                         |                                                                                   |                                                                         |                                              |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 01.10.2025

**4.3.2.1.1.4 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 4-25) 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.

Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für einen indirekten Vergleich

| Studie                                                                                                                             | Relevante Quellen <sup>a</sup>                                                                                           | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| SYNAPSE (205687)                                                                                                                   | Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746) (8, 62)<br>IQWiG Nutzenbewertung (Addendum zum Auftrag A21-150) (42) | Nein                                                                              | Ja                                                                      | Ja                                                                                          |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                          |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 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.

Stand der Information: 10.10.2025

**4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) 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 4.3.2.1.4 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 4-29: Studienpool – RCT für einen indirekten Vergleich

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| WAYPOINT (D5242C00001, NCT04851964)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja (7, 63)                        | ja (56-58)                                       | ja (44)                                                         |
| SYNAPSE (205687)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | nein                                                            | nein                                      | ja                       | nein                              | ja (59)                                          | ja (45, 47-55)                                                  |
| <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 4.3.2.1.4 (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> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

**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.***

**4.3.2.1.2.1 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*

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                    | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/cross-<br>over etc.>                   | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                            | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                           | Primärer Endpunkt,<br>patientenrelevante<br>sekundäre Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT<br>(D5242C00001) | Randomisierte (1:1),<br>doppelt-verblindete,<br>placebokontrollierte,<br>Phase III-Studie im<br>Parallelgruppendesign | Erwachsene<br>Patient:innen mit<br>schwerer<br>CRSwNP mit<br>oder ohne<br>komorbiden<br>Asthma und/oder<br>AERD/NSAID-<br>ERD. Der<br>Schweregrad der<br>Erkrankung<br>musste eine<br>Operation<br>erforderlich<br>machen (NPS $\geq 5$ ,<br>mindestens 2 für<br>jedes Nasenloch)<br>trotz einer<br>vorherigen<br>Behandlung mit<br>SCS oder einer<br>erfolgten NP-<br>Operation. | <u>Arm A:</u><br>Tezepelumab<br>210 mg, s.c. alle<br>4 Wochen + SoC<br>(n = 204)<br><u>Arm B:</u><br>Placebo, s.c. alle<br>4 Wochen + SoC<br>(n = 206) | <u>Screeningphase:</u><br>5 Wochen vor der ersten<br>Dosis<br><u>Behandlungsphase:</u><br>52 Wochen ab<br>Randomisierung,<br><u>Follow-up-Phase:</u><br>24 Wochen für die ersten<br>200 randomisierten<br>Patient:innen,<br>12 Wochen für die<br>übrigen randomisierten<br>Patient:innen<br><br><u>Primärer Datenschnitt:</u><br>23.09.2024 (nachdem<br>der/die letzte Patient:in<br>Woche 52 abgeschlossen<br>hatte)<br><u>Finaler Datenschnitt:</u><br>23.01.2025 (nachdem<br>alle Patient:innen die<br>letzte Visite des Follow-<br>up abgeschlossen hatten.)<br><br>Es wurde keine<br>Interimsanalyse<br>durchgeführt. | <u>Studienzentren:</u><br>112 Studienzentren<br>in 10 Ländern:<br>China, Dänemark,<br>Deutschland, Japan,<br>USA, Kanada,<br>Polen, Spanien,<br>Ungarn, UK<br><u>Zeitraum:</u><br>22.04.2021 bis<br>11.12.2024 | <u>Koprimäre Endpunkte:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des NPS in Woche 52</li> <li>Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 52</li> </ul> <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>NPSD (Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsdruck/-schmerz)</li> <li>SNOT-22</li> <li>NP-Operation und/oder SCS-Therapie</li> <li>WPAI</li> <li>ACQ-6</li> <li>SF-36</li> <li>Sicherheit</li> </ul> |

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

| Studie              | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/cross-<br>over etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                        | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                              | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                                               | Primärer Endpunkt,<br>patientenrelevante<br>sekundäre Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SYNAPSE<br>(205687) | RCT, doppelt-<br>verblindet,<br>Parallelgruppen,<br>Phase III                                       | Erwachsene<br>(≥18 Jahre),<br>bilaterale NP,<br>diagnostiziert<br>durch Endoskopie<br>oder CT-Scan mit<br>rezidivierender<br>CRSwNP.<br>Patient:innen<br>hatten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens<br/>eine NP-<br/>Operation in<br/>den letzten<br/>10 Jahren</li> <li>• rezidivierend<br/>e NP trotz<br/>SoC</li> <li>• Bedarf für<br/>weitere NP-<br/>Operation<br/>zum<br/>Zeitpunkt des<br/>Einschlusses</li> </ul> | <u>Arm A:</u><br>Mepolizumab +<br>SoC (n = 206)<br><br><u>Arm B:</u><br>Placebo + SoC<br>(n = 201) | <u>Run-in-Phase:</u><br>4 Wochen<br><br><u>Behandlungsphase:</u><br>52 Wochen<br><br><u>Nachbeobachtungs-<br/>phase:</u><br>24 Wochen<br><br>Es wurde keine<br>Interimsanalyse<br>durchgeführt. | <u>Studienzentren:</u><br>86 Studienzentren<br>in 11 Ländern:<br>USA, Argentinien,<br>Deutschland,<br>Russland, UK,<br>Kanada, Schweden,<br>Australien, Korea,<br>Rumänien,<br>Niederlande<br><br><u>Zeitraum:</u><br>25.05.2017 bis<br>11.12.2019 | <u>Koprimäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des<br/>endoskopischen<br/>NPS in Woche 52<br/>im Vergleich zur<br/>Baseline</li> <li>• Veränderung des<br/>mittleren VAS-<br/>Scores für die nasale<br/>Obstruktion in den<br/>4 Wochen vor<br/>Woche 52 im<br/>Vergleich zur<br/>Baseline</li> </ul> <u>Sekundäre und weitere<br/>Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NP-Operation</li> <li>• Symptom-<br/>Gesamtscore</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Erhalt von SCS</li> <li>• Einzelsymptome<br/>(VAS): nasaler<br/>Ausfluss, Schleim<br/>im Rachenraum,<br/>Schmerz/Druck-<br/>gefühl im<br/>Gesichtsbereich,<br/>Verlust des<br/>Geruchsinns</li> </ul> |

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

| <b>Studie</b>                                                                                           | <b>Studiendesign</b><br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/cross-<br>over etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt,<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b>                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                                                                                                            |                                                                              |                                                                    |                                                                                            |                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• WPAI</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5, 6, 8)</p> |                                                                                                            |                                                                              |                                                                    |                                                                                            |                                              |                                                                                                 |



Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                       | Arm A                                                                            | Arm B                                                           | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT                                                                                     | <b>Tezepelumab</b><br>210 mg (s.c.)<br>einmal alle<br>4 Wochen +<br>SoC          | <b>Placebo</b><br>(s.c.)<br>einmal alle<br>4 Wochen +<br>SoC    | <b>Hintergrundmedikation mit SoC</b><br>Standardisierte INCS-Therapie (SoC), beginnend mit der ersten Visite: 2-mal täglich 2 Dosen eines Mometasonfuroatnasensprays (MFNS) pro Nasenloch (50 µg Wirkstoff/Sprühstoß, insgesamt 400 µg täglich, bei vorliegender medizinischer Begründung konnte eine niedrigere Dosierung angewendet werden). Anstelle von Mometasonfuroat konnten äquivalente INCS gegeben werden (äquivalente Dosis dabei definiert als die im jeweiligen Land höchste zulässige INCS-Dosis für CRSwNP). Die standardisierte INCS-Therapie wurde während der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase, Follow-up-Phase) beibehalten. |
| SYNAPSE                                                                                      | <b>Mepolizumab</b><br>100 mg/ml<br>(s.c.)<br>Injektion alle<br>4 Wochen +<br>SoC | <b>Placebo</b><br>(s.c.)<br>Injektion alle<br>4 Wochen +<br>SoC | <b>Hintergrundmedikation mit SoC</b><br>Alle Teilnehmer erhielten während der gesamten Studie (Run-in-, Behandlungs- und Nachbehandlungsphase) SoC für CRSwNP, die aus täglicher INCS-Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika bestand.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (5, 6, 8) |                                                                                  |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie WAYPOINT (mFAS)

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie | Tezepelumab<br>(N = 144) | Placebo<br>(N = 147) | Gesamt<br>(N = 291) |
|-----------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Demografische Angaben</b>            |                          |                      |                     |
| <b>Geschlecht (n (%))</b>               |                          |                      |                     |
| Männlich                                | 89 (61,8)                | 101 (68,7)           | 190 (65,3)          |
| Weiblich                                | 55 (38,2)                | 46 (31,3)            | 101 (34,7)          |
| <b>Alter (Jahre)</b>                    |                          |                      |                     |
| n                                       | 144                      | 147                  | 291                 |
| MW (SD)                                 | 49,74 (14,24)            | 49,15 (13,47)        | 49,44 (13,84)       |
| Median                                  | 51,0                     | 51,0                 | 51,0                |
| Min; Max                                | 18,0; 79,0               | 18,0; 74,0           | 18,0; 79,0          |
| <b>Altersgruppe (Jahre) (n (%))</b>     |                          |                      |                     |
| ≥18 – <40                               | 37 (25,7)                | 41 (27,9)            | 78 (26,8)           |
| ≥40 – <65                               | 84 (58,3)                | 90 (61,2)            | 174 (59,8)          |
| ≥65                                     | 23 (16,0)                | 16 (10,9)            | 39 (13,4)           |
| <b>Ethnie (n (%))</b>                   |                          |                      |                     |
| Hispanisch oder Latino                  | 4 (2,8)                  | 5 (3,4)              | 9 (3,1)             |
| Nicht hispanisch oder Latino            | 140 (97,2)               | 142 (96,6)           | 282 (96,9)          |
| <b>Abstammung (n (%))</b>               |                          |                      |                     |
| Asiatisch                               | 30 (20,8)                | 33 (22,4)            | 63 (21,6)           |
| Schwarz oder afroamerikanisch           | 1 (0,7)                  | 3 (2,0)              | 4 (1,4)             |
| Weiß                                    | 110 (76,4)               | 109 (74,1)           | 219 (75,3)          |
| Andere                                  | 3 (2,1)                  | 2 (1,4)              | 5 (1,7)             |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>           |                          |                      |                     |
| n                                       | 144                      | 147                  | 291                 |
| MW (SD)                                 | 26,69 (4,50)             | 27,54 (4,66)         | 27,12 (4,60)        |
| Median                                  | 25,9                     | 26,7                 | 26,3                |
| Min; Max                                | 17,2; 42,5               | 17,9; 42,0           | 17,2; 42,5          |
| <b>Region 1 (n (%))</b>                 |                          |                      |                     |
| China                                   | 21 (14,6)                | 23 (15,6)            | 44 (15,1)           |
| Japan                                   | 9 (6,2)                  | 9 (6,1)              | 18 (6,2)            |
| Rest der Welt                           | 114 (79,2)               | 115 (78,2)           | 229 (78,7)          |
| <b>Region 2 (n (%))</b>                 |                          |                      |                     |
| Asien-Pazifik                           | 30 (20,8)                | 32 (21,8)            | 62 (21,3)           |
| Europa                                  | 80 (55,6)                | 90 (61,2)            | 170 (58,4)          |
| Nordamerika                             | 34 (23,6)                | 25 (17,0)            | 59 (20,3)           |

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                      | Tezepelumab<br>(N = 144) | Placebo<br>(N = 147) | Gesamt<br>(N = 291) |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Krankheitscharakteristika zur Baseline</b>                                |                          |                      |                     |
| <b>Zeit seit der CRSwNP-Diagnose (n (%))</b>                                 |                          |                      |                     |
| <1 Jahr <sup>a</sup>                                                         | 0 (0)                    | 0 (0)                | 0 (0)               |
| ≥1 – <5 Jahre                                                                | 22 (15,3)                | 21 (14,3)            | 43 (14,8)           |
| ≥5 – <10 Jahre                                                               | 35 (24,3)                | 33 (22,4)            | 68 (23,4)           |
| ≥10 – <15 Jahre                                                              | 29 (20,1)                | 31 (21,1)            | 60 (20,6)           |
| ≥15 – <20 Jahre                                                              | 18 (12,5)                | 28 (19,0)            | 46 (15,8)           |
| ≥20 – <25 Jahre                                                              | 21 (14,6)                | 11 (7,5)             | 32 (11,0)           |
| ≥25 Jahre                                                                    | 19 (13,2)                | 23 (15,6)            | 42 (14,4)           |
| <b>Zeit seit der CRSwNP-Diagnose (Jahre)</b>                                 |                          |                      |                     |
| n                                                                            | 144                      | 147                  | 291                 |
| MW (SD)                                                                      | 14,76 (10,48)            | 14,63 (10,38)        | 14,70 (10,41)       |
| Median                                                                       | 12,6                     | 11,8                 | 12,0                |
| Min; Max                                                                     | 1,4; 63,0                | 1,4; 59,1            | 1,4; 63,0           |
| <b>Patient:innen mit vorheriger NP-Operation (n (%))</b>                     |                          |                      |                     |
|                                                                              | 144 (100)                | 147 (100)            | 291 (100)           |
| <b>Anzahl der vorherigen NP-Operationen (n (%))</b>                          |                          |                      |                     |
| 0                                                                            | 0 (0)                    | 0 (0)                | 0 (0)               |
| 1                                                                            | 73 (25,1)                | 77 (26,5)            | 150 (51,5)          |
| 2                                                                            | 37 (12,7)                | 27 (9,3)             | 64 (22,0)           |
| 3                                                                            | 20 (6,9)                 | 21 (7,2)             | 41 (14,1)           |
| 4                                                                            | 7 (2,4)                  | 17 (5,8)             | 24 (8,2)            |
| 5                                                                            | 3 (1,0)                  | 3 (1,0)              | 6 (2,1)             |
| >5                                                                           | 4 (1,4)                  | 2 (0,7)              | 6 (2,1)             |
| <b>Patient:innen mit vorheriger SCS-Therapie (n (%))</b>                     |                          |                      |                     |
| Ja                                                                           | 71 (49,3)                | 79 (53,7)            | 150 (51,5)          |
| Nein                                                                         | 73 (50,7)                | 68 (46,3)            | 141 (48,5)          |
| <b>Anzahl der SCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (n (%))</b> |                          |                      |                     |
| 0                                                                            | 83 (57,6)                | 89 (60,5)            | 172 (59,1)          |
| 1                                                                            | 49 (34,0)                | 42 (28,6)            | 91 (31,3)           |
| ≥2                                                                           | 12 (8,3)                 | 16 (10,9)            | 28 (9,6)            |
| <b>Patient:innen mit vorheriger OCS-Therapie (n (%))</b>                     |                          |                      |                     |
| Ja                                                                           | 68 (47,2)                | 77 (52,4)            | 145 (49,8)          |
| Nein                                                                         | 62 (43,1)                | 63 (42,9)            | 125 (43,0)          |
| <b>Anzahl der OCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (n (%))</b> |                          |                      |                     |
| 0                                                                            | 71 (49,3)                | 82 (55,8)            | 153 (52,6)          |
| 1                                                                            | 47 (32,6)                | 42 (28,6)            | 89 (30,6)           |
| ≥2                                                                           | 12 (8,3)                 | 16 (10,9)            | 28 (9,6)            |

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                           | Tezepelumab<br>(N = 144) | Placebo<br>(N = 147) | Gesamt<br>(N = 291) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Patient:innen mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD (n (%))</b>                 |                          |                      |                     |
| Ja                                                                                | 89 (61,8)                | 93 (63,3)            | 182 (62,5)          |
| Nein                                                                              | 55 (38,2)                | 54 (36,7)            | 109 (37,5)          |
| <b>Patient:innen mit komorbidem Asthma (n (%))</b>                                |                          |                      |                     |
| Ja                                                                                | 88 (61,1)                | 92 (62,6)            | 180 (61,9)          |
| Nein                                                                              | 56 (38,9)                | 55 (37,4)            | 111 (38,1)          |
| <b>Patient:innen mit komorbidem AERD/NSAID-ERD (n (%))</b>                        |                          |                      |                     |
| Ja                                                                                | 28 (19,4)                | 33 (22,4)            | 61 (21,0)           |
| Nein                                                                              | 116 (80,6)               | 114 (77,6)           | 230 (79,0)          |
| <b>Patient:innen mit komorbidem AERD (n (%))</b>                                  |                          |                      |                     |
| Ja                                                                                | 25 (17,4)                | 31 (21,1)            | 56 (19,2)           |
| Nein                                                                              | 119 (82,6)               | 116 (78,9)           | 235 (80,8)          |
| <b>NPS (Baseline)<sup>b</sup></b>                                                 |                          |                      |                     |
| n                                                                                 | 143                      | 147                  | 290                 |
| MW (SD)                                                                           | 5,99 (1,21)              | 6,05 (1,24)          | 6,02 (1,22)         |
| Median                                                                            | 6,0                      | 6,0                  | 6,0                 |
| Min; Max                                                                          | 3,0; 8,0                 | 3,0; 8,0             | 3,0; 8,0            |
| <b>NCS (NPSD) (Baseline)<sup>b</sup></b>                                          |                          |                      |                     |
| n                                                                                 | 144                      | 146                  | 290                 |
| MW (SD)                                                                           | 2,57 (0,49)              | 2,58 (0,55)          | 2,58 (0,52)         |
| Median                                                                            | 2,9                      | 2,9                  | 2,9                 |
| Min; Max                                                                          | 1,1; 3,0                 | 0,0; 3,0             | 0,0; 3,0            |
| <b>Verminderung oder Verlust des Riechvermögens (NPSD) (Baseline)<sup>b</sup></b> |                          |                      |                     |
| n                                                                                 | 144                      | 146                  | 290                 |
| MW (SD)                                                                           | 2,88 (0,39)              | 2,89 (0,29)          | 2,89 (0,34)         |
| Median                                                                            | 3,0                      | 3,0                  | 3,0                 |
| Min; Max                                                                          | 0,4; 3,0                 | 1,7; 3,0             | 0,4; 3,0            |
| <b>Total Symptom Score (NPSD) (Baseline)<sup>c</sup></b>                          |                          |                      |                     |
| n                                                                                 | 144                      | 146                  | 290                 |
| MW (SD)                                                                           | 16,13 (4,46)             | 16,90 (4,67)         | 16,52 (4,59)        |
| Median                                                                            | 16,0                     | 17,0                 | 17,0                |
| Min; Max                                                                          | 5,0; 24,0                | 5,0; 24,0            | 5,0; 24,0           |
| <b>SNOT-22-Gesamtscore (Baseline)<sup>d</sup></b>                                 |                          |                      |                     |
| n                                                                                 | 144                      | 147                  | 291                 |
| MW (SD)                                                                           | 66,84 (18,39)            | 70,63 (18,95)        | 68,75 (18,75)       |
| Median                                                                            | 68,0                     | 72,0                 | 70,0                |
| Min; Max                                                                          | 27,0; 110,0              | 0,0; 110,0           | 0,0; 110,0          |

| Studie WAYPOINT<br>Parameter, Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tezepelumab<br>(N = 144) | Placebo<br>(N = 147) | Gesamt<br>(N = 291) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut (Zellen/<math>\mu</math>L)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |                      |                     |
| n                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 142                      | 146                  | 288                 |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 346,27 (217,64)          | 372,74 (256,59)      | 359,69 (243,07)     |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 300,0                    | 315,0                | 310,0               |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10,0; 1130,0             | 0,0; 1430,0          | 0,0; 1430,0         |
| <p>a: In die Studie WAYPOINT wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patient:innen mit einer ärztlich diagnostizierten CRSwNP seit mindestens 1 Jahr eingeschlossen.</p> <p>b: Höhere Scores deuten auf eine schwerere Erkrankung hin. In der Studie WAYPOINT erfolgte die Erhebung der NPSD-Items Nasale Kongestion und Verminderung oder Verlust des Riechvermögens auf einer Skala von 0 bis 3.</p> <p>c: In der Studie WAYPOINT erfolgte die Erhebung des NPSD-Gesamtscores auf einer Skala von 0 bis 24.</p> <p>d: Höhere Scores bedeuten eine schlechtere Lebensqualität.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (64)</p> |                          |                      |                     |

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen –Studie SYNAPSE (ITT)

| Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie          | Mepolizumab<br>(N = 206) | Placebo<br>(N = 201) | Gesamt<br>(N = 407) |
|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Demografische Angaben</b>                    |                          |                      |                     |
| <b>Geschlecht (n (%<sup>a</sup>))</b>           |                          |                      |                     |
| Männlich                                        | 139 (67)                 | 125 (62)             | 264 (65)            |
| Weiblich                                        | 67 (33)                  | 76 (38)              | 143 (35)            |
| <b>Alter (Jahre)<sup>b</sup></b>                |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                         | 48,6 (13,55)             | 48,9 (12,46)         | 48,8 (13,01)        |
| Min; Max                                        | 18; 79                   | 20; 82               | 18; 82              |
| <b>Altersgruppe (Jahre) (n (%<sup>a</sup>))</b> |                          |                      |                     |
| $\geq 18 - < 40$                                | 64 (31)                  | 52 (26)              | 116 (29)            |
| $\geq 40 - < 65$                                | 113 (55)                 | 122 (61)             | 235 (58)            |
| $\geq 65$                                       | 29 (14)                  | 27 (13)              | 56 (14)             |
| <b>Abstammung/Ethnie (n (%<sup>a</sup>))</b>    |                          |                      |                     |
| Weiß/Kaukasisch/Europäisch                      | 190 (92)                 | 183 (91)             | 373 (92)            |
| Asiatisch: Ostasiatisch                         | 6 (3)                    | 7 (3)                | 13 (3)              |
| Schwarz oder afroamerikanisch                   | 5 (2)                    | 4 (2)                | 9 (2)               |
| Weiß: Arabisch/Nordafrikanisch                  | 2 (<1)                   | 4 (2)                | 6 (1)               |
| Asiatisch: Zentral-, südasiatisch               | 2 (<1)                   | 1 (<1)               | 3 (<1)              |
| Asiatisch: Süd-/ostasiatisch                    | 1 (<1)                   | 1 (<1)               | 2 (<1)              |
| Andere                                          | 0 (0)                    | 1 (<1)               | 1 (<1)              |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                   |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                         | 28,153 (5,268)           | 28,174 (5,458)       | 28,164 (5,356)      |
| Min; Max                                        | 18,59; 44,71             | 17,34; 49,29         | 17,34; 49,29        |

| Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie                                                 | Mepolizumab<br>(N = 206) | Placebo<br>(N = 201) | Gesamt<br>(N = 407) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Krankheitscharakteristika zur Baseline</b>                                          |                          |                      |                     |
| <b>Dauer der CRSwNP (n (%<sup>a</sup>))</b>                                            |                          |                      |                     |
| <1 Jahr                                                                                | 0 (0)                    | 4 (2)                | 4 (<1)              |
| ≥1 – <5 Jahre                                                                          | 47 (23)                  | 35 (17)              | 82 (20)             |
| ≥5 – <10 Jahre                                                                         | 60 (29)                  | 61 (30)              | 121 (30)            |
| ≥10 – <15 Jahre                                                                        | 42 (20)                  | 40 (20)              | 82 (20)             |
| ≥15 – <20 Jahre                                                                        | 27 (13)                  | 35 (17)              | 62 (15)             |
| ≥20 – <25 Jahre                                                                        | 11 (5)                   | 13 (6)               | 24 (6)              |
| ≥25 Jahre                                                                              | 19 (9)                   | 13 (6)               | 32 (8)              |
| <b>Dauer der CRSwNP (Jahre)</b>                                                        |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                                                                | 11,36 (8,522)            | 11,46 (8,273)        | 11,41 (8,390)       |
| Median                                                                                 | 9,0                      | 10,0                 | 9,50                |
| Min; Max                                                                               | 1,0; 42,0                | 0,6; 48,0            | 0,6; 48,0           |
| <b>Anzahl der früheren NP-Operationen in den letzten 10 Jahren (n (%<sup>a</sup>))</b> |                          |                      |                     |
| 0                                                                                      | 0 (0)                    | 0 (0)                | 0 (0)               |
| 1                                                                                      | 108 (52)                 | 81 (40)              | 189 (46)            |
| 2                                                                                      | 47 (23)                  | 47 (23)              | 94 (23)             |
| 3                                                                                      | 27 (13)                  | 35 (17)              | 62 (15)             |
| 4                                                                                      | 13 (6)                   | 12 (6)               | 25 (6)              |
| 5                                                                                      | 4 (2)                    | 15 (7)               | 19 (5)              |
| >5                                                                                     | 7 (3)                    | 11 (5)               | 18 (4)              |
| <b>Anzahl der OCS-Gaben für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (n (%<sup>a</sup>))</b>   |                          |                      |                     |
| 0                                                                                      | 100 (49)                 | 110 (55)             | 210 (52)            |
| 1                                                                                      | 64 (31)                  | 47 (23)              | 111 (27)            |
| 2                                                                                      | 17 (8)                   | 18 (9)               | 35 (9)              |
| >2                                                                                     | 25 (12)                  | 26 (13)              | 51 (13)             |
| <b>NPS (Baseline)<sup>c</sup></b>                                                      |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                                                                | 5,4 (1,17)               | 5,6 (1,41)           | 5,5 (1,29)          |
| Median                                                                                 | 5,0                      | 6,0                  | 5,0                 |
| Min; Max                                                                               | 2; 8                     | 0; 8                 | 0; 8                |
| <b>VAS Nasale Obstruktion (Baseline)<sup>c</sup></b>                                   |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                                                                | 8,92 (0,832)             | 9,02 (0,828)         | 8,97 (0,830)        |
| Median                                                                                 | 9,01                     | 9,14                 | 9,10                |
| Min; Max                                                                               | 6,54; 10,0               | 5,31; 10,0           | 5,31; 10,0          |
| <b>VAS-Symptom-Gesamtscore (Baseline)<sup>c</sup></b>                                  |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                                                                | 9,04 (0,766)             | 9,10 (0,721)         | 9,07 (0,744)        |
| Median                                                                                 | 9,12                     | 9,20                 | 9,17                |
| Min; Max                                                                               | 7,17; 10,0               | 7,21; 10,0           | 7,17; 10,0          |

| Studie SYNAPSE<br>Parameter, Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mepolizumab<br>(N = 206) | Placebo<br>(N = 201) | Gesamt<br>(N = 407) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>SNOT-22-Gesamtscore (Baseline)<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                      |                     |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 63,7 (17,64)             | 64,4 (19,04)         | 64,1 (18,32)        |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 64,0                     | 64,0                 | 64,0                |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 17; 105                  | 19; 110              | 17; 110             |
| <p>a: Bei den Prozentangaben wurde auf maximal 2 Stellen hinter dem Komma gerundet, so dass die Gesamtsumme von 100% abweichen kann.</p> <p>b: Das Alter wurde bestimmt ab dem Datum des Screenings, ausgehend vom Geburtsjahr und kalkuliert auf Basis des 30. Juni.</p> <p>c: Höhere Scores deuten auf eine schwerere Erkrankung hin.</p> <p>d: Höhere Scores bedeuten eine schlechtere Lebensqualität.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8)</p> |                          |                      |                     |

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

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

### **Einordnung der Studie WAYPOINT**

Im vorliegenden Dossier werden die Daten der pivotalen Studie WAYPOINT über den Brückenkomparator Placebo + SoC mit der Studie SYNAPSE basierend auf den Angaben aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab verglichen und präsentiert.

### **Studiendesign und Studienpopulation – Studie WAYPOINT**

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit schwerer CRSwNP, bei denen trotz einer dokumentierten vorherigen Behandlung mit SCS oder einer erfolgten NP-Operation keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wurde (7).

Ziel der Studie WAYPOINT war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab als *Add-on*-Therapie mit INCS im Vergleich zu Placebo zu untersuchen (7).

Für den Einschluss in die Studie WAYPOINT mussten die Patient:innen mindestens 18 Jahre alt sein und eine ärztlich diagnostizierte CRSwNP seit mindestens zwölf Monaten vor Visite 1 aufweisen. Der Schweregrad der Erkrankung, entsprechend dem Bedarf für eine Operation, war definiert durch einen NPS  $\geq 5$  (mindestens zwei pro Nasenloch) beim Screening und bei der Randomisierungsvisite und es musste eine Dokumentation über andauernde Symptome wie beispielsweise Rhinorrhoe und/oder Verminderung oder Verlust des Riechvermögens durch NP für mindestens acht Wochen vor dem Screening vorliegen. Die Patient:innen mussten zu Visite 1 und 3 jeweils einen NCS  $\geq 2$  sowie einen SNOT-22-Gesamtscore  $\geq 30$  aufweisen. Für den Einschluss in die Studie musste außerdem eine dokumentierte Behandlung einer Verschlimmerung der NP mit SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen oder eine intramuskuläre Depotinjektionsdosis innerhalb der letzten zwölf Monate vor Visite 1, aber nicht innerhalb der letzten drei Monate vor Visite 1 vorliegen, es sei denn es bestand eine Kontraindikationen/Intoleranzen dagegen, und/oder jegliche Vorgeschichte von NP-Operationen (oder Kontraindikationen/Intoleranzen dagegen) bestehen (5, 7). Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien werden in Anhang 4-E dargestellt.

Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS) in die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (China, Japan und Rest der Welt (Rest of World, ROW)), vorangegangene NP-Operationen und komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD verwendet (5).

Für die Studie WAYPOINT wurden 872 Patient:innen in 112 Studienzentren in zehn Ländern gescreent, von denen 410 Patientinnen randomisiert wurden. Davon wurden 204 Patient:innen in den Tezepelumab-Arm und 206 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert, wobei 203 bzw. 205 Patient:innen jeweils mindestens eine Verabreichung der Studienmedikation erhalten haben (7).

Im vorliegenden Modul 4 wird die Subpopulation mit Patient:innen mit vorheriger NP-Operation dargestellt, um eine bessere Vergleichbarkeit zur Studie SYNAPSE herzustellen. Im Folgenden werden die demografischen und die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika der Population mit vorheriger Operation beschrieben.

Das mittlere Alter lag im Tezepelumab-Arm bei 49,74 Jahren und im Placebo-Arm bei 49,15 Jahren. Mit 58,3% im Tezepelumab-Arm und 61,2% im Placebo-Arm waren die meisten Patient:innen jeweils in der Altersgruppe  $\geq 40$  bis  $< 65$  Jahre. In beide Studienarme wurden mehr Männer (61,8% bzw. 68,7%) als Frauen (38,2% bzw. 31,3%) eingeschlossen. Die Mehrheit der Patient:innen war weiß mit einem Anteil von 76,4% im Tezepelumab-Arm und 74,1% im Placebo-Arm und mit 97,2% bzw. 96,6% nicht hispanisch oder Latino. Weiterhin waren 20,8% bzw. 22,4% der Patient:innen asiatischer Abstammung, 0,7% bzw. 2,0% schwarz oder afroamerikanisch und 2,1% bzw. 1,4% hatten eine andere Abstammung. Es wurden Patient:innen aus Europa (55,6% bzw. 61,2%), Nordamerika (23,6% bzw. 17,0%) und dem asiatisch-pazifischen Raum (20,8% bzw. 21,8%) eingeschlossen. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag bei 26,69 kg/m<sup>2</sup> im Tezepelumab-Arm und bei 27,54 kg/m<sup>2</sup> im Placebo-Arm. Insgesamt waren die demografischen Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.



In die Studie WAYPOINT wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die eine schwere CRSwNP aufwiesen und bei denen durch die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wurde. Die Patient:innen in der Studie WAYPOINT wiesen einen medianen NPS zur Baseline von 6,0 im Tezepelumab- und Placebo-Arm sowie eine anhaltend schwere Symptomatik trotz Vortherapie auf. Der mediane NCS lag bei 2,9 Punkten in beiden Studienarmen und der mediane SNOT-22-Gesamtscore bei 68,0 Punkten im Tezepelumab-Arm bzw. 72,0 Punkten im Placebo-Arm. Dies entspricht gemäß der Definition von EUFOREA einer schweren Erkrankung. Die EUFOREA definiert eine schwere CRSwNP als bilaterale CRSwNP mit einem NPS  $\geq 4$ , die trotz Vortherapie unkontrolliert ist und bei der u.a. anhaltende Symptome, ein NCS  $\geq 2$  Punkte und ein SNOT-22-Gesamtscore  $\geq 35$ , vorliegen (35).

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind der Tabelle 4-32 und Informationen zu den Vor-, Begleit- und Folgetherapien sind Anhang 4-G zu entnehmen.

#### ***Studiendauer und Datenschnitte – Studie WAYPOINT***

Die Studie WAYPOINT umfasste eine Screeningphase fünf Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation, eine Behandlungsphase von 52 Wochen ab Randomisierung sowie eine Follow-up-Phase, die für die ersten 200 randomisierten Patient:innen 24 Wochen und für die übrigen randomisierten Patient:innen zwölf Wochen dauerte. Daraus ergibt sich eine Gesamtstudiendauer von 76 bzw. 64 Wochen (5).

Für die Studie WAYPOINT wurden keine Interimsanalysen, aber zwei Datenschnitte präspezifiziert. Der primäre Datenschnitt fand statt, nachdem alle Patient:innen die Behandlungsphase in Woche 52 abgeschlossen hatten. Der finale Datenschnitt erfolgte, als alle Patient:innen die letzte Visite des Follow-up abgeschlossen hatten (6, 7). Alle Analysen und die Erhebung aller primären und sekundären Endpunkte waren zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bereits abgeschlossen, sodass im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 23.09.2024 in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt werden. Es werden die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen validierten und patientenrelevanten Endpunkten gezeigt.

***Intervention und Vergleichstherapie – Studie WAYPOINT***

Die Patient:innen erhielten entsprechend ihrer Randomisierung alle vier Wochen s.c. 210 mg Tezepelumab oder Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit INCS für 52 Wochen. Jegliche Anpassung der Studienmedikation hinsichtlich der Dosierung, Unterbrechung oder Absetzung wurden dokumentiert. Als Hintergrundmedikation erfolgte in der Screeningphase beginnend mit der ersten Visite eine standardisierte INCS-Therapie (SoC) mit zweimal täglich zwei Dosen eines Mometasonfuroatnasensprays (MFNS) pro Nasenloch (50 µg Wirkstoff/Sprühstoß, insgesamt 400 µg täglich, bei vorliegender medizinischer Begründung konnte eine niedrigere Dosierung angewendet werden). Anstelle von Mometasonfuroat konnten äquivalente INCS gegeben werden (äquivalente Dosis dabei definiert als die im jeweiligen Land höchste zulässige INCS-Dosis für CRSwNP). Die standardisierte INCS-Therapie wurde während der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase und Follow-up-Phase) beibehalten. Eine Dosismodifikation der Hintergrundmedikation mit INCS während der Studie war nicht erlaubt. Entschieden die Prüfarzt:innen, dass ein/e Patient:in eine modifizierte Dosis erhalten musste, hatten sie die Begründung mit den Studienärzt:innen von AstraZeneca zu diskutieren und das Ergebnis der Diskussion im Quelldokument zu dokumentieren (5, 6).

***Endpunkte – Studie WAYPOINT***

Die koprimären Endpunkte der Studie WAYPOINT waren die Veränderung des NPS zur Baseline sowie die Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 52. Als sekundäre und explorative Endpunkte wurden darüber hinaus die folgenden patientenrelevanten Endpunkte erhoben: NPSD (Nasale Kongestion, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsdruck/-schmerz), SNOT-22, Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie), WPAI, ACQ-6 und SF-36 sowie die Sicherheit (7).

***Einordnung der Studie SYNAPSE***

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um die Zulassungsstudie für Mepolizumab im vorliegenden AWG. Mepolizumab ist bereits als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zugelassen (65).

***Studiendesign und Studienpopulation – Studie SYNAPSE***

Die Studie SYNAPSE ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Studienpopulation umfasste erwachsene CRSwNP-Patient:innen mit rezidivierender CRSwNP.

Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Mepolizumab s.c. als Zusatztherapie zu INCS im Vergleich zu Placebo.

Die Patient:innen mussten bei Studieneinschluss mindestens 18 Jahre alt sein. Der Schweregrad der Erkrankung entsprach dem Bedarf einer Operation zum Zeitpunkt des Screenings und war definiert als ein Score  $>5$  von maximal 10 in der VAS nasale Obstruktion, ein VAS-Symptom-Gesamtscore  $>7$  von maximal 10 und ein endoskopischer bilateraler NPS  $\geq 5$  von maximal 8 (mindestens zwei pro Nasenloch). Weitere erkrankungsspezifische Einschlusskriterien waren das Vorliegen bilateraler Nasenpolypen, die durch Endoskopie oder historische CT diagnostiziert wurden, mindestens eine frühere NP-Operation in den letzten zehn Jahren und rezidivierende Nasenpolypen trotz Standardtherapie. Für mindestens 12 Wochen mussten CRS-Symptome bestehen, wobei mindestens zwei Symptome vorliegen mussten, darunter nasale Obstruktion oder nasaler Ausfluss (anterior/posterior). Zusätzlich mussten die Patient:innen mindestens eines der folgenden Symptome aufweisen: nasaler Ausfluss (anterior/posterior), Gesichtsdruck/-schmerz, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens. Eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E zu finden.

Die Patient:innen wurden mithilfe des Registration and Medication Ordering System Next Generation (RAMOS NG), einem interaktiven Response-Technologie-System (IRT), im Verhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Land (8).

Für die Studie SYNAPSE wurden 854 Patient:innen evaluiert, von denen 414 Patient:innen randomisiert wurden. Sieben Patient:innen wurden aufgrund irrtümlicher Randomisierung ausgeschlossen. Von den verbliebenen Patient:innen wurden 206 Patient:innen in den Mepolizumab-Arm und 201 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert (Anhang 4-E).

Das mittlere Alter lag im Mepolizumab-Arm bei 48,6 Jahren und im Placebo-Arm bei 48,9 Jahren. Mit 55% im Mepolizumab-Arm und 61% im Placebo-Arm waren die meisten Patient:innen jeweils in der Altersgruppe  $\geq 40$  bis  $<65$  Jahre. In beide Studienarme wurden mehr Männer (67% bzw. 62%) als Frauen (33% bzw. 38%) eingeschlossen. Die Mehrheit der Patient:innen war weiß/kaukasisch/europäisch mit einem Anteil von 92% im Mepolizumab-Arm und 91% im Placebo-Arm. Weiterhin wurden mit Anteilen von  $\leq 3\%$  Patient:innen asiatischer (ostasiatisch bzw. zentral-/südasiatisch, süd-/ostasiatisch), schwarzer oder afroamerikanischer, weißer (arabisch/nordafrikanisch) und anderer Ethnizität in die Studie eingeschlossen. Der mittlere BMI lag bei  $28,153 \text{ kg/m}^2$  im Mepolizumab-Arm und bei  $28,174 \text{ kg/m}^2$  im Placebo-Arm. Insgesamt waren die demografischen Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Alle weiteren krankheitsbezogenen Patientencharakteristika und sonstige Charakteristika sind Tabelle 4-33 zu entnehmen.

### ***Studiendauer und Datenschnitte – Studie SYNAPSE***

Die Studie SYNAPSE hatte eine Run-in-Phase über vier Wochen, gefolgt von einer Behandlungsphase über 52 Wochen. Für die ersten 200 randomisierten Patient:innen folgte danach eine Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung für 24 Wochen, um zu bewerten, ob ein Therapieansprechen mit Mepolizumab aufrechterhalten werden konnte (8). Somit ergibt sich eine Gesamtstudiendauer von 52 Wochen ohne bzw. 76 Wochen mit Nachbeobachtungsphase.

Es war keine Interimsanalyse für die Studie SYNAPSE präspezifiziert. Die Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgten am Ende der Behandlungsphase zu Woche 52. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen validierten und patientenrelevanten Endpunkten dargestellt (8).

### ***Intervention und Vergleichstherapie – Studie SYNAPSE***

Die Patient:innen erhielten als *Add-on*-Therapie zu INCS während der Behandlungsphase alle vier Wochen s.c. entweder 100 mg Mepolizumab oder Placebo mithilfe einer vorgefüllten Sicherheitsspritze. Die Behandlung umfasste insgesamt 13 Dosen Mepolizumab bzw. Placebo, wovon die letzte Dosis in Woche 48 verabreicht wurde. Alle Patient:innen erhielten während der gesamten Studiendauer eine SoC-Therapie für CRSwNP, die eine tägliche INCS-Gabe sowie nach Bedarf eine Nasendusche mit Kochsalzlösung, Kurzbehandlung mit hochdosierten oralen Corticosteroiden (OCS) und/oder Antibiotika umfassten (8).

### ***Endpunkte***

Die koprimären Endpunkte der Studie SYNAPSE waren die Veränderung des endoskopischen NPS und die Veränderung des mittleren VAS-Scores für die nasale Obstruktion zur Baseline in Woche 52. Als sekundäre und weitere Endpunkte wurden folgende Endpunkte erhoben: NP-Operation, Symptom-Gesamtscore, SNOT-22, Erhalt von SCS/Antibiotika, Einzelsymptome VAS (nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns), University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), SF-36, WPAI und Sicherheit (8).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studien WAYPOINT und SYNAPSE sind beide multizentrisch und wurden in 10 bzw. 11 Ländern weltweit durchgeführt, darunter auch in Deutschland. Sowohl Tezepelumab als auch Mepolizumab wurden entsprechend der jeweiligen Fachinformation verabreicht (65, 66).

Das Alter und die Geschlechterverteilung der Patient:innen in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE ist ähnlich zur deutschen Vergleichspopulation (67). Der Anteil an Patient:innen mit komorbidem Asthma ist in der Studie WAYPOINT (61,9%) und SYNAPSE (71,0%) vergleichbar zu den im Rahmen einer in Deutschland durchgeführten Krankenkassendatenanalyse erhobenen Daten für Patient:innen mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP (63,2%) (67). Zudem weisen die Patient:innen in beiden Studien trotz vorheriger SCS-Therapie und/oder NP-Operation eine schwere CRSwNP-Symptomatik auf. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie ist für diese Patient:innen eine Behandlung mit Biologika indiziert (68).

Auf Grundlage der oben beschriebenen Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit den Patient:innen in Deutschland sind die Ergebnisse der klinischen Studien WAYPOINT und SYNAPSE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.1.2.2 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 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                                                                         |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| WAYPOINT                                                                | ja                                            | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| SYNAPSE                                                                 | ja                                            | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### WAYPOINT

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte durch ein IWRS in die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (China, Japan und ROW), vorangegangene NP-Operationen und komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD verwendet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben (Anhang 4-E).

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfer:innen und Sponsoren waren aufgrund des doppelblinden Studiendesigns bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet. Tezepelumab und Placebo waren visuell nicht voneinander zu unterscheiden und wurden als vorgefüllte Einwegspritze zur Verfügung gestellt.

In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie WAYPOINT auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

## SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patient:innen, Prüfarzt:innen, 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 SYNAPSE als niedrig eingestuft (8).

### 4.3.2.1.2.3 Prüfung der Ähnlichkeit

Indirekte Vergleiche sind grundsätzlich mit höherer Unsicherheit behaftet als Evidenz aus direkt vergleichenden Studien. Um auf Basis von indirekter Evidenz Aussagen mit hoher Aussagesicherheit ableiten zu können müssen zentrale Annahmen erfüllt sein: 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. In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerkes (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

Die Ähnlichkeit der Studien wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Studiendesign
- Ähnlichkeit der Patientenpopulation
- Vergleichbarkeit des Brückenkomparators
- Operationalisierung der Endpunkte

#### Studiendesign

Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien WAYPOINT und SYNAPSE sind randomisierte, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische Studien der Phase III. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingestuft. In beiden Studien wurden die Patient:innen über einen Zeitraum von 52 Wochen mit der Studienmedikation behandelt. Die Studie WAYPOINT begann im April 2021 und endete im Dezember 2024, während die Studie SYNAPSE von Mai 2017 bis Dezember 2019 durchgeführt wurde. Die Zeiträume der Studiendurchführung unterschieden sich somit nur geringfügig.

Ebenso wurden die Studien in ähnlichen geografischen Regionen durchgeführt. Diese befinden sich überwiegend in Nordamerika und Europa, d.h. in Regionen, in denen die Patient:innen Zugang zu einer guten medizinischen Versorgung haben, sodass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. An der Studie SYNAPSE nahmen neun Studienzentren aus Deutschland teil, in der Studie WAYPOINT wurden 41 Patient:innen aus acht Zentren in Deutschland randomisiert.

Für die Studienendpunkte liegen für beide Studien Ergebnisse über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen vor (Tabelle 4-30).

### Ähnlichkeit der Patientenpopulation

In der folgenden Tabelle 4-35 werden die wesentlichen Einschlusskriterien für die beiden Studien verglichen.

Tabelle 4-35: Einschlusskriterien der Studien WAYPOINT und SYNAPSE – RCT für einen indirekten Vergleich

| Einschlusskriterium                   | Studie WAYPOINT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studie SYNAPSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Therapie vor Beginn der Studie</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Standardtherapie zur Behandlung von CRSwNP, vorausgesetzt, der/die Patient:in nimmt diese Behandlung seit 30 Tagen vor Visite 1 ein</li> <li>• Dokumentierte Behandlung einer Verschlimmerung der NP mit SCS an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder eine intramuskuläre Depotinjektionsdosis (oder Kontraindikation/Intoleranz) innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1, aber nicht innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1 und/oder NP-Operationen in der Vorgeschichte (oder Kontraindikationen/Intoleranzen)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens eine vorhergehende NP-Operation in den letzten 10 Jahren vor der Studie</li> <li>• INCS für mindestens 8 Wochen vor Screening</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Symptomdauer</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhaltende Symptome über mehr als 8 Wochen vor dem Screening</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhaltende Symptome über mehr als 12 Wochen vor Aufnahme in die Studie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NPS</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateraler NPS <math>\geq 5</math> (mindestens 2 pro Nasenloch) bei Screening</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateraler NPS <math>\geq 5</math> (mindestens 2 pro Nasenloch) bei Screening</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Symptome</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andauernde, dokumentierte Symptome durch NP für <math>&gt;8</math> Wochen vor dem Screening z.B. Rhinorrhoe und/oder Verminderung oder Verlust des Riechvermögens</li> <li>• NCS <math>\geq 2</math> bei Screening und Randomisierung</li> <li>• SNOT-22 Gesamtscore <math>\geq 30</math> bei Screening und Randomisierung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patient:innen mussten mindestens 12 Wochen lang Symptome von CRS aufweisen, die durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Symptome definiert sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nasale Obstruktion, oder</li> <li>○ nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss) und mindestens eines der folgenden Merkmale:</li> </ul> </li> </ul> |

| Einschlusskriterium                                                                                     | Studie WAYPOINT                                                                                                                                                                                                             | Studie SYNAPSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss)</li> <li>○ Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich</li> <li>○ Verminderung oder Verlust des Geruchssinns</li> <li>• Beim Screening mussten die Teilnehmer:innen schwere CRSwNP-Symptomatik haben, definiert als ein VAS-nasale-Obstruktion-Score von &gt;5 von maximal 10 und einen Schweregrad, der mit der Notwendigkeit einer Operation einhergeht, definiert durch einen VAS-Symptom Gesamtscore &gt;7 von maximal 10 und einen endoskopischen bilateralen NPS von <math>\geq 5</math> von maximal 8 (mit einem Mindest-Score von 2 in jeder Nasenhöhle).</li> </ul> |
| <b>Operation/SCS</b>                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCS-Therapie gegen NP innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1, aber nicht innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1 oder eine vorherige NP-Operation</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NP-Operation innerhalb von 10 Jahren</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>INCS</b>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche SoC (inkl. INCS) für CRSwNP, solange diese seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 stabil ist</li> <li>• 400 µg täglich MFNS (oder äquivalente INCS) ab Visite 1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Zeitraum vor dem Screening mussten die Teilnehmer:innen mindestens 8 Wochen lang mit INCS behandelt worden sein (INCS über intranasale Flüssigsteroidspülung/-tränkung war akzeptabel).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5, 6, 8)</p> |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

In beiden Studien wurden somit Patient:innen aufgenommen, bei denen eine unzureichende Krankheitskontrolle vorlag. Während in der Studie WAYPOINT dieser Aspekt durch eine nicht ausreichende SCS-Therapie und/oder eine NP-Operation abgedeckt wurde, wurde bei der Studie SYNAPSE ausschließlich auf die NP-Operationen vor der Studie abgezielt. Bis auf diesen Aspekt zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studien.



Wie oben erläutert, wurden in die Studie SYNAPSE nur Patient:innen aufgenommen, die mindestens eine NP-Operation vor Studienbeginn hatten. Bei der Studie WAYPOINT konnten Patient:innen sowohl mit als auch ohne vorhergehende NP-Operation in die Studie eingeschlossen werden. Um die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zu erhöhen, wurde für den indirekten Vergleich die Subpopulation der WAYPOINT-Patient:innen herangezogen, bei denen mindestens eine NP-Operation vor Studienbeginn dokumentiert war. Bei dem entsprechenden Einschlusskriterium „NP-Operation vor Studienbeginn (ja/nein)“ handelte es sich in der Studie WAYPOINT um einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, der für die Randomisierung herangezogen wurde. Somit wurde bei der Studie WAYPOINT sichergestellt, dass auch in der für den indirekten Vergleich herangezogenen Subpopulation eine randomisierte und balancierte Zuteilung auf die beiden Behandlungsgruppen vorlag. Die WAYPOINT-Subpopulation der Patient:innen mit mindestens einer NP-Operation vor der Studie umfasst 71,3% der WAYPOINT-Gesamtpopulation (konkret: 291 der 408 randomisierten und behandelten Patient:innen, diese teilen sich wie folgt auf die beiden Behandlungsgruppen auf: n = 144 (Tezepelumab), n = 147 (Placebo)).

Die spezifischen Patientencharakteristika der WAYPOINT-Subpopulation und der SYNAPSE-Gesamtpopulation sind in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 sowie in direkter Gegenüberstellung in Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien WAYPOINT (mFAS) und SYNAPSE (ITT)

| Parameter, Kategorie                                     | Statistische Kenngröße |               |              |
|----------------------------------------------------------|------------------------|---------------|--------------|
| Studie                                                   |                        | WAYPOINT      | SYNAPSE      |
| <b>Gesamtanzahl Patient:innen über beide Studienarme</b> | N                      | 291           | 407          |
| <b>Demografische Angaben</b>                             |                        |               |              |
| <b>Alter (Jahre)</b>                                     | Mittelwert (SD)        | 49,44 (13,84) | 48,8 (13,01) |
| <b>Altersgruppe (Jahre)</b>                              |                        |               |              |
| ≥18 – <40                                                | n (%)                  | 78 (26,8)     | 116 (29)     |
| ≥40 – <65                                                | n (%)                  | 174 (59,8)    | 235 (58)     |
| ≥65                                                      | n (%)                  | 39 (13,4)     | 56 (14)      |
| <b>Geschlecht</b>                                        |                        |               |              |
| Weiblich                                                 | n (%)                  | 101 (34,7)    | 143 (35)     |
| Männlich                                                 | n (%)                  | 190 (65,3)    | 264 (65)     |

| Parameter, Kategorie                                            | Statistische Kenngröße |               |                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------|
| Studie                                                          |                        | WAYPOINT      | SYNAPSE        |
| <b>Abstammung/Ethnie</b>                                        |                        |               |                |
| Weiß                                                            | n (%)                  | 219 (75,3)    | 373 (92)       |
| Nicht-weiß                                                      | n (%)                  | 72 (25,7)     | 34 (8,4)       |
| Asiatisch                                                       | n (%)                  | 63 (21,6)     | 18 (4,4)       |
| Schwarz oder afroamerikanisch                                   | n (%)                  | 4 (1,4)       | 9 (2)          |
| Andere                                                          | n (%)                  | 5 (1,7)       | 7 (1,7)        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                   | Mittelwert (SD)        | 27,12 (4,60)  | 28,164 (5,356) |
| <b>Krankheitscharakteristika</b>                                |                        |               |                |
| <b>Zeit seit CRSwNP-Diagnose (Jahre)<sup>a</sup></b>            | Mittelwert (SD)        | 14,70 (10,41) | 11,41 (8,390)  |
| <b>Patient:innen mit vorheriger NP-Operation</b>                | n (%)                  | 291 (100)     | 407 (100)      |
| <b>Anzahl der vorherigen NP-Operationen<sup>b</sup></b>         |                        |               |                |
| 0                                                               | n (%)                  | 0             | 0              |
| 1                                                               | n (%)                  | 150 (51,5)    | 189 (46)       |
| 2                                                               | n (%)                  | 64 (22,0)     | 94 (23)        |
| 3                                                               | n (%)                  | 41 (14,1)     | 62 (15)        |
| 4                                                               | n (%)                  | 24 (8,2)      | 25 (6)         |
| 5                                                               | n (%)                  | 6 (2,1)       | 19 (5)         |
| > 5                                                             | n (%)                  | 6 (2,1)       | 18 (4)         |
| <b>Anzahl der OCS-Therapien in den letzten 12 Monaten</b>       |                        |               |                |
| 0                                                               | n (%)                  | 153 (52,6)    | 210 (52)       |
| 1                                                               | n (%)                  | 89 (30,6)     | 111 (27)       |
| ≥2                                                              | n (%)                  | 28 (9,6)      | 86 (21)        |
| <b>Patient:innen mit komorbidem AERD</b>                        | n (%)                  | 56 (19,2)     | 108 (26,5)     |
| <b>Patient:innen mit komorbidem Asthma</b>                      | n (%)                  | 180 (61,9)    | 289 (71,0)     |
| <b>NPS (Baseline)</b>                                           | Mittelwert (SD)        | 6,02 (1,22)   | 5,5 (1,29)     |
| <b>NCS (NPSD)/VAS Nasale Obstruktion (Baseline)<sup>c</sup></b> | Mittelwert (SD)        | 8,58 (0,52)   | 8,97 (0,830)   |
| <b>SNOT-22-Gesamtscore (Baseline)</b>                           | Mittelwert (SD)        | 68,75 (18,75) | 64,1 (18,32)   |

| Parameter, Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Statistische Kenngröße |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WAYPOINT SYNAPSE       |
| <p>a: Hierzu vergleichbar wurde in der Studie SYNAPSE die Dauer der CRSwNP (Jahre) erhoben.</p> <p>b: In der Studie SYNAPSE wurden NP-Operationen innerhalb der letzten 10 Jahre gewertet, während es in der Studie WAYPOINT keine zeitliche Einschränkung gab.</p> <p>c: In der Studie WAYPOINT wurde das NPSD-Item Nasale Obstruktion (NCS) auf einer Skala von 0 bis 3 erhoben und daher an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem die Werte mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (64)</p> |                        |

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patient:innen sind zwischen der WAYPOINT-Subpopulation und der SYNAPSE-Gesamtpopulation überwiegend vergleichbar. Im Hinblick auf die demografischen Charakteristika sind die Patientenpopulationen bezüglich Alter, Altersverteilung, Geschlechterverhältnis, und BMI in den Studien sehr ähnlich. In der Studie SYNAPSE ist jedoch der Anteil weißer Patient:innen höher als in der WAYPOINT-Subpopulation, wohingegen der Anteil asiatischer Patient:innen in der WAYPOINT-Subpopulation im Vergleich zur Studie SYNAPSE höher ist. Die krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen, dass die eingeschlossenen Patient:innen in beiden Studien trotz vorheriger NP-Operation eine schwere CRSwNP-Symptomatik zur Baseline aufweisen. Die schwere Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen bilateralen NPS von 6,02 in der WAYPOINT-Subpopulation und von 5,5 in der SYNAPSE-Gesamtpopulation sowie durch eine ausgeprägte Symptomatik inklusive Rezidivpolypen in beiden Populationen. Der mittlere NCS bzw. die VAS Nasale Obstruktion liegen bei 8,58 Punkten in der WAYPOINT-Subpopulation und 8,97 Punkten in der SYNAPSE-Gesamtpopulation. Auch der SNOT-22-Gesamtscore mit 68,75 Punkten in der WAYPOINT-Subpopulation und 64,1 Punkten in der SYNAPSE-Gesamtpopulation spiegelt die schwere Erkrankung der Patient:innen wider. Der Anteil an Patient:innen mit komorbidem Asthma oder komorbidem AERD/NSAID-ERD war zwischen den Studienpopulationen vergleichbar. Die erste CRSwNP-Diagnose liegt bei der WAYPOINT-Subpopulation ca. drei Jahre länger zurück als bei der SYNAPSE-Gesamtpopulation. Obwohl die Anzahl der OCS-Therapien in den letzten 12 Monaten für die Behandlung der CRSwNP zwischen den beiden Populationen größtenteils vergleichbar war, war der Anteil in der Kategorie  $\geq 2$  OCS-Therapien in der SYNAPSE-Gesamtpopulation mit 21% im Vergleich zur WAYPOINT-Subpopulation mit 9,6% erhöht.

Insgesamt ist die WAYPOINT-Subpopulation hinsichtlich der demografischen und der krankheitsspezifischen Charakteristika hinreichend ähnlich zur SYNAPSE-Gesamtpopulation, um einen validen indirekten Vergleich durchzuführen. Die geringfügigen Unterschiede stellen eine hinreichende Ähnlichkeit nicht infrage.

### **Vergleichbarkeit des Brückenkomparators**

Für den Vergleich von Tezepelumab + SoC mit der zVT Mepolizumab + SoC wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo+SoC durchgeführt. In Tabelle 4-31 werden die Interventionen der beiden für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien gegenübergestellt, um die Vergleichbarkeit der verwendeten SoC-Therapien in den beiden Studien beurteilen zu können (Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

In beiden Studien bestand die erlaubte SoC-Hintergrundtherapie im Wesentlichen aus einer INCS-Therapie mit Mometasonfuroat. In der Studie WAYPOINT waren auch INCS-Therapien erlaubt, die als äquivalent zu einer Therapie mit Mometasonfuroat eingeschätzt wurden. Bei Bedarf konnten in beiden Studien auch Antibiotika verabreicht werden. Zusätzlich war in beiden Studien eine SCS-Gabe bei Verschlechterung der Symptomatik oder Asthma-Exazerbationen erlaubt.

### **Operationalisierung der Endpunkte**

Im Abschnitt 4.2.5.2.2 wurden die Operationalisierungen aller patientenrelevanten Endpunkte bereits ausführlich für die beiden Studien dargestellt und verglichen. Unterschiede zwischen den Operationalisierungen waren größtenteils marginal. Falls möglich, wurden Anpassungen bei der Operationalisierung der Endpunkte der Studie WAYPOINT vorgenommen, um eine möglichst hohe Ähnlichkeit zur Operationalisierung bei der Studie SYNAPSE sicherzustellen. Insbesondere wurde die Auswertung der CRSwNP-Symptomatik angeglichen, da diese in der Studie WAYPOINT anhand des NPSD und in der Studie SYNAPSE anhand der VAS erhoben wurde. In beiden Studien haben die Patient:innen täglich das Ausmaß ihrer Symptomatik bewertet. Durch die Angleichung der Auswertungsintervalle sowie der Reskalierung der WAYPOINT-Endpunkte wurde eine hohe Ähnlichkeit der Operationalisierung sichergestellt. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Für die statistischen Analysen wurden die Modelle hinsichtlich der Estimand-Strategien und der Kovariaten an die Studie SYNAPSE angepasst, da für diese keine patientenindividuellen Daten vorliegen. Die Methodik der statistischen Analysen ist im Detail Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.

### **Fazit**

Die Studien WAYPOINT und SYNAPSE sind RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben. Falls Unterschiede bestanden, wurde die Operationalisierung der Studie WAYPOINT an die Studie SYNAPSE angepasst. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika und den möglichen Begleitbehandlungen stellen die hinreichende Ähnlichkeit nicht infrage. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

#### 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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie   | Mortalität | NPS | CRSwNP-Symptomatik<br>(NPSD/VAS) <sup>a</sup> | SNOT-22 | Notfalltherapie<br>(NP-Operation/SCS-Therapie) | WPAI | ACQ-5 | SF-36 | Sicherheit |
|----------|------------|-----|-----------------------------------------------|---------|------------------------------------------------|------|-------|-------|------------|
| WAYPOINT | nein       | ja  | ja                                            | ja      | ja                                             | ja   | ja    | ja    | ja         |
| SYNAPSE  | nein       | ja  | ja                                            | ja      | ja                                             | ja   | ja    | ja    | ja         |

Tabelle 4-38: Übersicht der Estimand-Strategien der Endpunkte für indirekte Vergleiche

| Analyse<br>Nutzendimension/ Endpunkt                        | Estimand 1 (mit Ersetzung)                | Estimand 2 (ohne Ersetzung) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Morbidität</b>                                           |                                           |                             |
| CRSwNP-Symptomatik<br>(NPSD/VAS) <sup>a</sup>               | Kontinuierliche Analyse<br>Binäre Analyse | Binäre Analyse              |
| SNOT-22                                                     | Kontinuierliche Analyse<br>Binäre Analyse | Binäre Analyse              |
| Notfalltherapie<br>(NP-Operation/SCS-Therapie) <sup>b</sup> | TTE-Analysen                              |                             |
| WPAI                                                        | NA                                        | Kontinuierliche Analyse     |
| ACQ-5                                                       | Kontinuierliche Analyse<br>Binäre Analyse | NA                          |
| NPS                                                         | Kontinuierliche Analyse<br>Binäre Analyse | NA                          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                   |                                           |                             |
| SF-36                                                       | Binäre Analyse                            | Binäre Analyse              |
| <b>Sicherheit<sup>b</sup></b>                               |                                           |                             |
| Gesamtraten UE <sup>b</sup>                                 | Binäre Analyse                            |                             |
| UE nach SOC und PT <sup>b</sup>                             | Binäre Analyse <sup>c</sup>               |                             |
| UE von besonderem Interesse <sup>b</sup>                    | Binäre Analyse <sup>c</sup>               |                             |

| Analyse<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estimand 1 (mit Ersetzung) | Estimand 2 (ohne Ersetzung) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| a: In der Studie WAYPOINT wurde die CRSwNP-Symptomatik mittels des NPSD und in der Studie SYNAPSE mittels VAS erfasst.<br>b: Unterscheidung für diesen Endpunkt nicht zutreffend<br>c: Diese Endpunkte werden aufgrund fehlender Daten bzw. abweichender Definition nur auf Ebene der Einzelstudien dargestellt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                            |                             |

Um einen aussagekräftigen indirekten Vergleich zur zVT Mepolizumab durchführen zu können, werden die im Mepolizumab-Dossier verwendeten Estimand-Strategien auch für die Studie WAYPOINT angewandt. In Tabelle 4-38 ist dargestellt, welche Estimand-Strategie für welchen Endpunkt in der Studie SYNAPSE vorlag und somit für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnte.

#### 4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit (Abschnitt 4.3.2.1.3.4).

#### 4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT

##### 4.3.2.1.3.2.1 CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) – 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 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

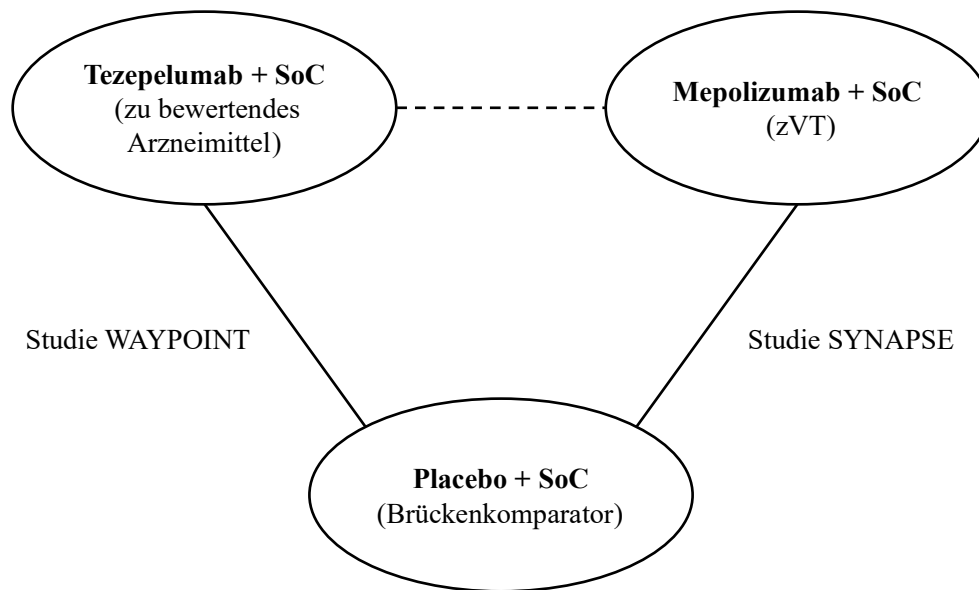


Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Zur Bewertung der CRSwNP-Symptomatik wurde in der Studie WAYPOINT das NPSD verwendet. Dabei handelt es sich um ein elektronisches Symptomtagebuch, in welchem die Patient:innen jeden Morgen von der Screening- bis zur Follow-up-Periode ihre CRSwNP-Symptomatik der letzten 24 Stunden dokumentierten. Damit ermöglicht das NPSD das Erfassen von täglichen Schwankungen in der Symptomatik. Die Bewertung der Symptome erfolgt auf einer 4-Punkt-Skala von 0-Keine über 1-Mild und 2-Moderat bis hin zu 3-Schwer. Die NPSD-Items umfassen die von Patient:innen am häufigsten und als am belastendsten berichteten CRSwNP-Symptomatik. Von den insgesamt elf Items umfassen acht die Symptome selbst: NBS, NCS, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerzen, Gesichtsdruck, Gesichtsschmerz sowie DSS. Aus dem NPSD werden im vorliegenden Dossier die patientenrelevanten Endpunkte NCS, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum sowie Gesichtsdruck/-schmerz (höherer der beiden Werte der Items Gesichtsdruck oder -schmerz) dargestellt. Die Auswahl der Items erfolgte gemäß der Datenverfügbarkeit für die Studie SYNAPSE (Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Patient:innen erfassten täglich ihre Symptome im NPSD, um jeweils die schwerste Ausprägung innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 3 zu kategorisieren. Als Baseline-Wert diente der 14-tägige Mittelwert der Antworten zwischen Tag 13 bis Tag 0. Der 2 wöchentliche mittlere Wert wurde für alle Items zu jeder weiteren Visite bis zum Ende des Follow-Up (Woche 64 bzw. Woche 76) erhoben.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| SYNAPSE  | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Zur Bewertung der CRSwNP-Symptomatik wurde in der Studie SYNAPSE eine VAS verwendet. Eine VAS wurde verwendet, um Daten für den koprimary Endpunkt nasale Obstruktion, zu Symptomen insgesamt, sowie zum Verlust des Geruchsinns, nasalem Ausfluss, Schleim im Rachen und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich zu erheben. Alle in der Studie verwendeten VAS standen im elektronischen Tagebuch zur Verfügung und wurden täglich morgens erhoben, ab Screening bis zum Ende der Studie. Die Patient:innen wurden vor dem ersten Ausfüllen der Skalen entsprechend instruiert.</p> <p>Die Patient:innen wurden täglich wie folgt gebeten, auf der VAS den Schweregrad der 5 CRSwNP Symptome (eine VAS für jedes Symptom) und der Gesamt-Symptome anzugeben:</p> <p>Bitte tragen Sie Ihren schlechtesten Wert für “_____” der vergangenen 24 Stunden ein:</p> <p>1. Symptom Gesamtscore, 2. nasale Obstruktion, 3. nasaler Ausfluss, 4. Schleim im Rachenraum, 5. Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, 6. Verlust des Geruchssinns.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



| Studie               | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>Die Messskala reicht von 0 bis 100. Der/die Patient:in wählte dabei einen Punkt auf der Linie, den schlechtesten Wert der vergangenen 24 Stunden widerspiegelt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet ‚so schlecht, wie man es sich vorstellen kann‘. Für diese Methode der Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird. Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt und mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen demnach von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Patient:innen erfassten täglich den Schweregrad ihrer Symptome auf einer VAS.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| WAYPOINT und SYNAPSE | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Die Auswertung der Symptomatik für die Studie WAYPOINT wurde, soweit möglich, an die Operationalisierung der Studie SYNAPSE angeglichen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit und Robustheit bei der Durchführung des indirekten Vergleichs zu gewährleisten. Hierzu wurden die Zeitintervalle für die Auswertung an die Studie SYNAPSE angepasst, sodass für die Auswertung Vier-Wochen-Intervalle herangezogen werden. Die Symptomskalen in den beiden Studien WAYPOINT und SYNAPSE erheben die Symptomatik auf vergleichbare Weise. Ein Unterschied besteht in der Skalierung. Die kontinuierlichen Analysen für den indirekten Vergleich wurden daher auf zwei Weisen durchgeführt. Zum einen wurden für die kontinuierlichen Analysen die Daten für die Studie WAYPOINT ohne Reskalierung anhand der Originalskala von 0 bis 3 ausgewertet. Der indirekte Vergleich wurde anschließend auf Basis von Hedges' g berechnet. Zum anderen wurden für die Auswertung mit Reskalierung die Werte der NPSD-Items an die VAS-Werte von 0 bis 10 angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Der indirekte Vergleich wurde in diesem Fall wie bei allen anderen kontinuierlichen Endpunkten auf Basis der <math>\Delta</math>LS-MW mit anschließender Berechnung von Hedges' g durchgeführt. Der Vergleich in Form der binären Analyse (Verbesserung um <math>\geq 15\%</math>) ist unabhängig von der Skalierung und wurde ohne weitere Anpassungen für den indirekten Vergleich herangezogen. Die NPSD-Items NCS, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum sind nach beschriebener Anpassung somit äquivalent zu dem jeweiligen VAS-Items nasale Obstruktion, Verlust des Geruchssinns, nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum der Studie SYNAPSE (Tabelle 4-6). Für die erhobenen Einzelitems Gesichtsdruk und -schmerz anhand des NPSD in der Studie WAYPOINT wurde der höhere Wert der beiden Items herangezogen, um einen Vergleich zu dem VAS-Item Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich der Studie SYNAPSE zu ermöglichen.</p> |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52</li> <li>○ Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des NCS um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</li> </ul> </li> <li>• Verminderung oder Verlust des Riechvermögens <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52</li> <li>○ Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</li> </ul> </li> <li>• Nasaler Ausfluss <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline in Woche 49-52</li> <li>○ Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</li> </ul> </li> <li>• Schleim im Rachenraum <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52</li> <li>○ Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</li> </ul> </li> <li>• Gesichtsdruck/-schmerz <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung von Gesichtsdruck/-schmerz zur Baseline in Woche 49-52</li> <li>○ Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</li> </ul> </li> </ul> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

*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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüfährt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes CRSwNP-Symptomatik (NPSD) wird als niedrig eingestuft.

## SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfährt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Endpunkt CRSwNP-Symptomatik (VAS) wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes CRSwNP-Symptomatik (VAS) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### 4.3.2.1.3.2.1.1 Nasale Kongestion (NCS)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                       | Intervention      |                                       | Placebo           |                                       | Intervention vs. Placebo                                           |                                              |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                        | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                      | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                              |                   |                                       |                   |                                       |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung des NCS zur Baseline (ohne Reskalierung)</b>            |                   |                                       |                   |                                       |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                        | 137/144<br>(95,1) | -1,397 (0,081)<br>[-1,557;<br>-1,237] | 120/147<br>(81,6) | -0,428 (0,079)<br>[-0,584;<br>-0,273] | <b>-0,969 (0,104)</b><br>[-1,172;<br>-0,765];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-1,002 (0,125)</b><br>[-1,246;<br>-0,757] |
| <b>Veränderung des NCS zur Baseline (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b> |                   |                                       |                   |                                       |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                        | 137/144<br>(95,1) | -4,653 (0,271)<br>[-5,185;<br>-4,121] | 120/147<br>(81,6) | -1,427 (0,263)<br>[-1,944;<br>-0,909] | <b>-3,226 (0,346)</b><br>[-3,904;<br>-2,548];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-1,002 (0,125)</b><br>[-1,246;<br>-0,757] |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Intervention   |                               | Placebo        |                               | Intervention vs. Placebo                                                     |                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N<br>(%)     | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]        | n/N<br>(%)     | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]        | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                           |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                               |                |                               |                                                                              |                                                         |
| <b>Veränderung des NCS zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                               |                |                               |                                                                              |                                                         |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NA/206<br>(NA) | -4,090 (0,242)<br>[NA;<br>NA] | NA/201<br>(NA) | -2,270 (0,245)<br>[NA;<br>NA] | <b>-1,820 (NA)</b><br><b>[-2,500;</b><br><b>-1,140];</b><br><b>&lt;0,001</b> | <b>-0,520 (NA)</b><br><b>[-0,720;</b><br><b>-0,330]</b> |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                |                               |                |                               |                                                                              |                                                         |

Für die Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -3,226 [-3,904; -2,548],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -1,002 [-1,246; -0,757]) als auch ohne Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -0,969 [-1,172; -0,765],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -1,002 [-1,246; -0,757]) (Tabelle 4-42).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für die Veränderung des NCS in Woche 49-52 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab (Tabelle 4-42).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 49-52 sind Tabelle 4-43 zu entnehmen.

Tabelle 4-43: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für den NCS aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                            |                |                            |
| <b>NCS (ohne Reskalierung)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 144/144 (100)  | 2,57 (0,49)                | 147/147 (100)  | 2,58 (0,55)                |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 137/144 (95,1) | 1,17 (0,85)                | 120/147 (81,6) | 2,10 (0,92)                |
| <b>NCS (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 144/144 (100)  | 8,57 (1,65)                | 147/147 (100)  | 8,60 (1,83)                |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 137/144 (95,1) | 3,90 (2,84)                | 120/147 (81,6) | 6,99 (3,08)                |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                            |                |                            |
| <b>NCS<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 206/206 (100)  | 8,92 (0,832)               | 201/201 (100)  | 9,02 (0,828)               |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | NA/206 (NA)    | 4,68 (3,486)               | NA/201 (NA)    | 6,57 (3,261)               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie WAYPOINT (0-3). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>c: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie SYNAPSE (0-10). Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (62, 64)</p> |                |                            |                |                            |

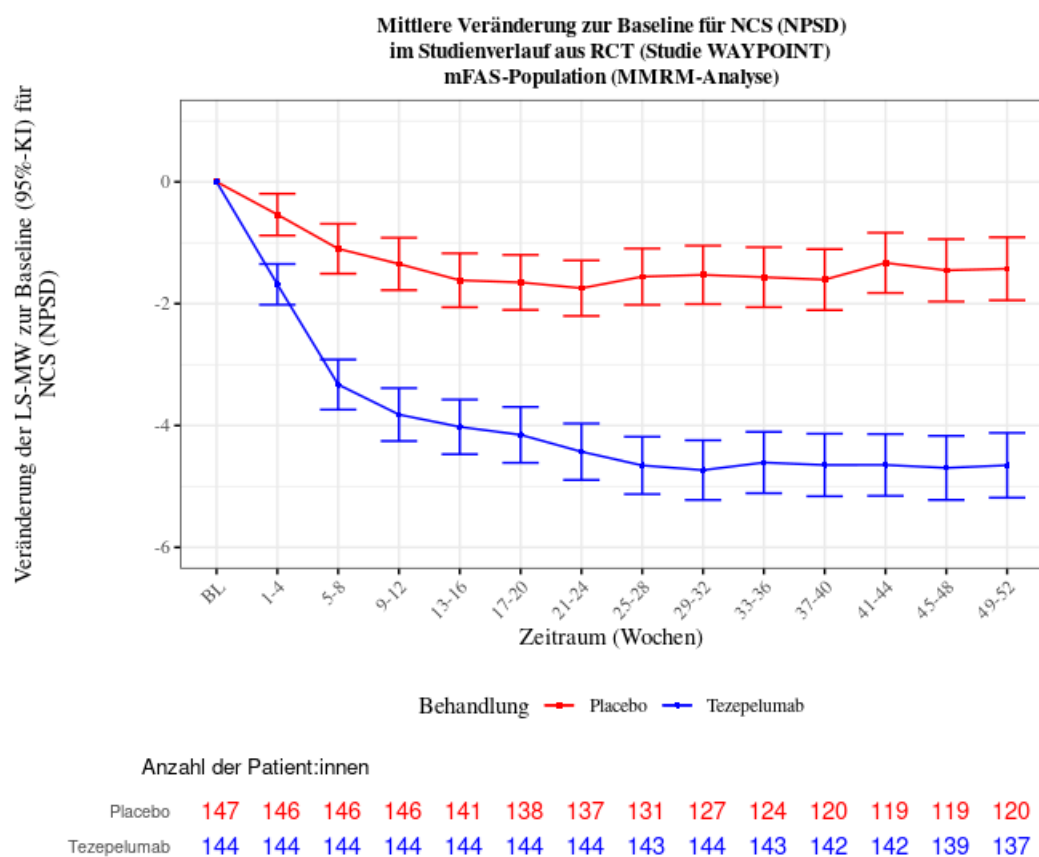


Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung zur Baseline für NCS im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

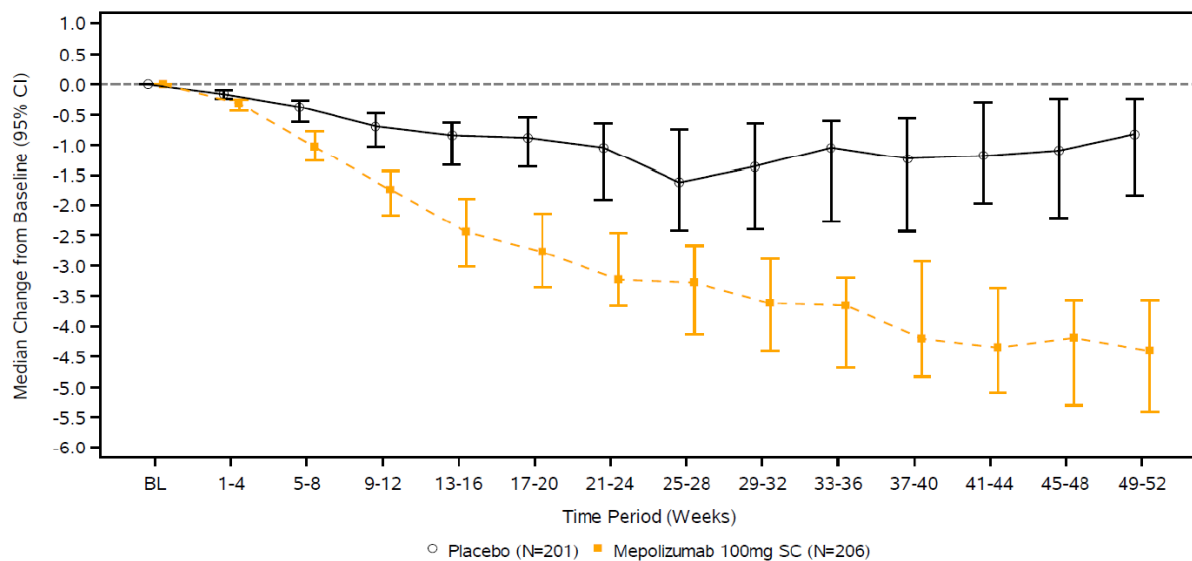


Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung zur Baseline für NCS im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 zeigen die mittlere Veränderung des NCS im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NCS um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 128/144<br>(88,9) | 69/147<br>(46,9) | <b>0,532 (0,092)</b><br>[0,444; 0,637];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,096 (0,330)</b><br>[0,050; 0,184] | <b>-0,416 (0,049)</b><br>[-0,512; -0,320] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NCS um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 140/206<br>(68,0) | 93/201<br>(46,0) | <b>0,680 (NA)</b><br>[0,560; 0,820];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,410 (NA)</b><br>[0,270; 0,620]    | <b>-0,220 (NA)</b><br>[-0,310; -0,120]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt NCS für die Verbesserung um  $\geq 0,45$  Punkte (15%) ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-44).



Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 88,9% eine Verbesserung um  $\geq 0,45$  Punkte (15%) in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 46,9% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,532 [0,444; 0,637],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt NCS für die Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte (15%) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NCS um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 128/144<br>(88,9) | 83/147<br>(56,5)  | <b>0,640 (0,078)</b><br>[0,549; 0,745];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,135 (0,336)</b><br>[0,070; 0,260] | <b>-0,320 (0,049)</b><br>[-0,416; -0,225] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NCS um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 155/206<br>(75,0) | 132/201<br>(66,0) | <b>0,870 (NA)</b><br>[0,760; 0,990];<br><b>0,037</b>         | NA                                     | NA                                        |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                 | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein $RR < 1$ , $OR < 1$ und $ARR < 0$ Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo. |              |            |                                |                     |                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                          |              |            |                                |                     |                      |
| Quelle: (42, 64)                                                                                                                                                                                                 |              |            |                                |                     |                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt NCS für die Verbesserung um  $\geq 0,45$  Punkte (15%) ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-45).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 88,9% eine Verbesserung um  $\geq 0,45$  Punkte (15%) in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 56,5% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $RR$  [95%-KI]: 0,640 [0,549; 0,745],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt NCS für die Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte (15%) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-45).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>         | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52 (mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                |                                                                   |                                           |
| <b>-3,226 (0,346)</b><br>[-3,904; -2,548];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>-1,820 (0,347)</b><br>[-2,500; -1,140];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,406 (0,490)</b><br>[-2,366; -0,446];<br><b>0,0041</b>       | -0,482 (0,159)<br>[-0,794; -0,169]        |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                   |                                           |

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des NCS zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>             | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>               |
| <b>Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52 (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                |                                                                    |
| <b>-1,002 (0,125)</b><br><b>[-1,246; -0,757];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>-0,520 (0,099)</b><br><b>[-0,720; -0,330];</b><br><b>NA</b> | <b>-0,482 (0,159)</b><br><b>[-0,794; -0,169];</b><br><b>0,0025</b> |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der NPSD-Items (Skala: 0-3) und der VAS-Items (Skala: 0–10) wurde Hedges' g für den indirekten Vergleich verwendet. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet. Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt ein Hedges' g &lt; 0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                    |

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Verbesserung des NCS um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verbesserung des NCS um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>0,532 (0,092)</b><br>[0,444; 0,637];<br><0,0001                                       | <b>0,680 (0,097)</b><br>[0,560; 0,820];<br><0,001                                     | 0,782 (0,134)<br>[0,601; 1,017];<br>0,0665                                                                 |
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>0,640 (0,078)</b><br>[0,549; 0,745];<br><0,0001                                       | <b>0,870 (0,067)</b><br>[0,760; 0,990];<br>0,0370                                     | <b>0,735 (0,103)</b><br>[0,601; 0,900];<br>0,0028                                                          |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „nasale Obstruktion“ bezeichnet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 49-52 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,406 [-2,366; -0,446],  $p < 0,0041$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,482 [-0,794; -0,169]) (Tabelle 4-46) als auch ohne Reskalierung (Hedges' g [95%-KI]: -0,482 [-0,794; -0,169]) (Tabelle 4-47).

Auch für die Verbesserung des NCS um  $\geq 15\%$  in Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,735 [0,601; 0,900],  $p = 0,0028$ ) (Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48). Unter der Verwendung von Estimand 1 (ohne Ersetzung) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf des Hedges' g für die Veränderung des NCS im Vergleich zur Baseline für die Studien WAYPOINT und SYNAPSE gegenübergestellt (Estimand 1). Abbildung 4-8 zeigt einen schnelleren Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab liegt bereits in Woche 1-4 ein klinisch relevanter Unterschied gegenüber Placebo vor (Hedges' g [95%-KI] < -0,2), während der Unterschied von Mepolizumab gegenüber Placebo erst in Woche 9-12 klinisch relevant ist. Zu allen Visiten reduziert Tezepelumab das Symptom nasale Kongestion im Vergleich zur Baseline zudem stärker als Mepolizumab (62, 64).

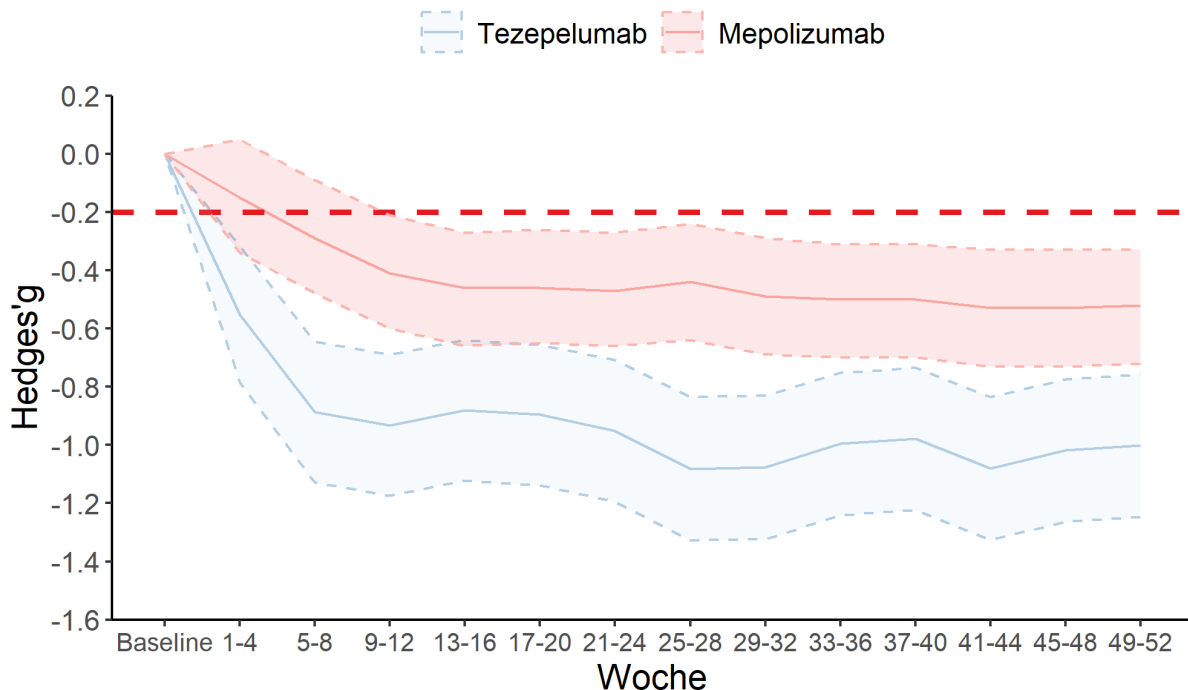


Abbildung 4-8: Hedges' g für die Veränderung des NCS zur Baseline im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (62, 64)

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

#### 4.3.2.1.3.2.1.2 Verminderung oder Verlust des Riechvermögens

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervention      |                                       | Placebo           |                                      | Intervention vs. Placebo                                           |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]               | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                      | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 137/144<br>(95,1) | -1,062 (0,070)<br>[-1,199;<br>-0,926] | 120/147<br>(81,6) | -0,106 (0,067)<br>[-0,237;<br>0,025] | <b>-0,956 (0,092)</b><br>[-1,136;<br>-0,776];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-1,164 (0,127)</b><br>[-1,413;<br>-0,915] |
| <b>Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 137/144<br>(95,1) | -3,538 (0,232)<br>[-3,993;<br>-3,082] | 120/147<br>(81,6) | -0,354 (0,222)<br>[-0,790;<br>0,082] | <b>-3,183 (0,305)</b><br>[-3,782;<br>-2,585];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-1,164 (0,127)</b><br>[-1,413;<br>-0,915] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | NA/206<br>(NA)    | -2,780 (0,223)<br>[NA;<br>NA]         | NA/201<br>(NA)    | -1,350 (0,225)<br>[NA;<br>NA]        | <b>-1,440 (NA)</b><br>[-2,060;<br>-0,810];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>-0,450 (NA)</b><br>[-0,650;<br>-0,250]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet.</p> |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                     | Intervention |                        | Placebo |                        | Intervention vs. Placebo                   |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                      | n/N (%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | n/N (%) | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | Hedges' g (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW<0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo. |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                              |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                      |              |                        |         |                        |                                            |                            |

Für die Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -3,183 [-3,782; -2,585],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -1,164 [-1,413; -0,915]) als auch ohne Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -0,956 [-1,136; -0,776],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -1,164 [-1,413; -0,915]) (Tabelle 4-49).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 49-52 (Tabelle 4-49).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 49-52 sind Tabelle 4-50 zu entnehmen.

Tabelle 4-50: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für die Verminderung/ den Verlust des Riechvermögens aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                       | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                                                 | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                   |                |                            |                |                            |
| <b>Verminderung/ Verlust des Riechvermögens (ohne Reskalierung)<sup>a</sup></b> |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                        | 144/144 (100)  | 2,88 (0,39)                | 147/147 (100)  | 2,89 (0,29)                |
| Woche 49-52                                                                     | 137/144 (95,1) | 1,86 (1,02)                | 120/147 (81,6) | 2,76 (0,50)                |
| <b>Verminderung/ Verlust des Riechvermögens (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                        | 144/144 (100)  | 9,59 (1,31)                | 147/147 (100)  | 9,63 (0,96)                |
| Woche 49-52                                                                     | 137/144 (95,1) | 6,20 (3,39)                | 120/147 (81,6) | 9,20 (1,68)                |



| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervention  |                            | Placebo       |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                            |               |                            |
| <b>Verminderung/ Verlust des Riechvermögens<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                            |               |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 206/206 (100) | 9,63 (0,830)               | 201/201 (100) | 9,68 (0,596)               |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NA/206 (NA)   | 6,80 (3,688)               | NA/201 (NA)   | 8,30 (2,821)               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie WAYPOINT (0-3). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>c: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie SYNAPSE (0-10). Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchsinns“ bezeichnet. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (62, 64)</p> |               |                            |               |                            |

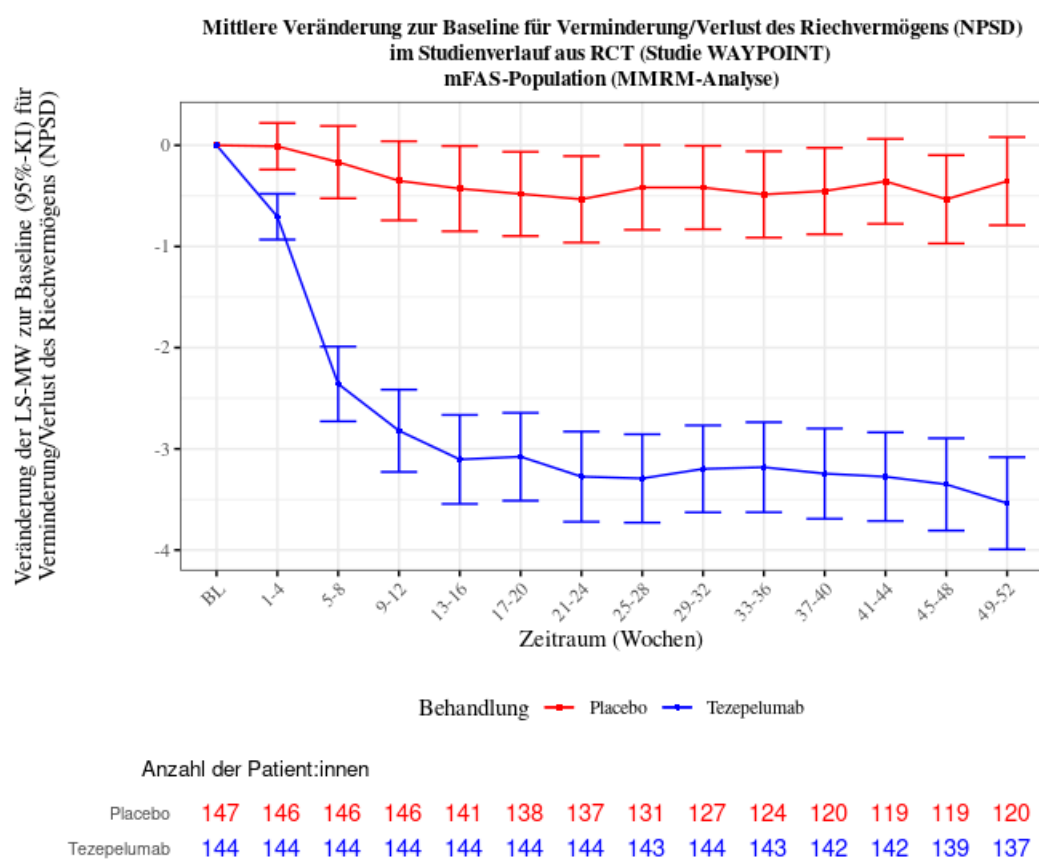


Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung zur Baseline für Verminderung/ Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

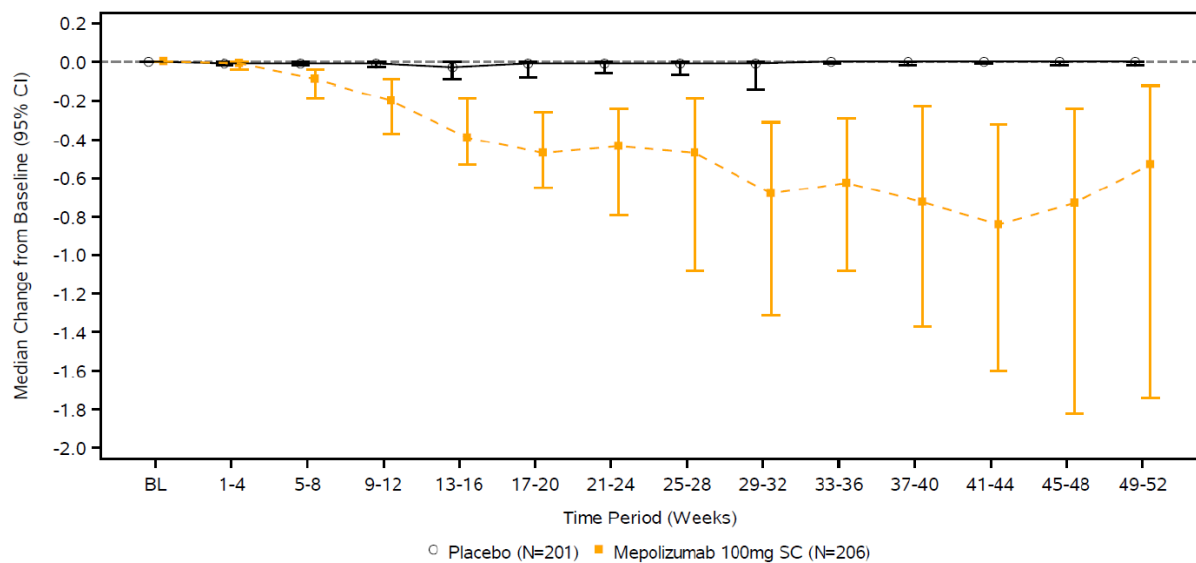


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung zur Baseline für Verminderung/ Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 zeigen die mittlere Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                            |                                               |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                      | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90/144<br>(62,5) | 24/147<br>(16,3) | <b>0,255 (0,196)</b><br><b>[0,173; 0,375];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,110 (0,290)</b><br><b>[0,062; 0,194]</b> | <b>-0,461 (0,051)</b><br><b>[-0,560; -0,361]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 92/206<br>(45,0) | 50/201<br>(25,0) | <b>0,560 (NA)</b><br><b>[0,400; 0,750];</b><br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,400 (NA)</b><br><b>[0,260; 0,620]</b>    | <b>-0,200 (NA)</b><br><b>[-0,290; -0,100]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden ARR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                  |                  |                                                                     |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Verminderung/ Verlust des Riechvermögens für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-51).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 62,5% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 16,3% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,255 [0,173; 0,375],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Verminderung/ Verlust des Riechvermögens für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 90/144<br>(62,5)  | 32/147<br>(21,8) | <b>0,342 (0,167)</b><br>[0,247; 0,475];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,155 (0,273)</b><br>[0,091; 0,265] | <b>-0,406 (0,053)</b><br>[-0,510; -0,302] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 100/206<br>(49,0) | 71/201<br>(35,0) | <b>0,730 (NA)</b><br>[0,57; 0,950];<br><b>0,007</b>          | NA                                     | NA                                        |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                 | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein $RR < 1$ , $OR < 1$ und $ARR < 0$ Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo. |              |            |                                |                     |                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                          |              |            |                                |                     |                      |
| Quelle: (42, 64)                                                                                                                                                                                                 |              |            |                                |                     |                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Verminderung/ Verlust des Riechvermögens für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-52).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 62,5% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 21,8% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $RR$  [95%-KI]: 0,342 [0,247; 0,475],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Verminderung/ Verlust des Riechvermögens für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-52).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>         | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52<br/>(mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |                                                                   |                                           |
| <b>-3,183 (0,305)</b><br>[-3,782; -2,585];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>-1,440 (0,319)</b><br>[-2,060; -0,810];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,743 (0,441)</b><br>[-2,609; -0,878];<br><b>0,0001</b>       | <b>-0,714 (0,163)</b><br>[-1,033; -0,395] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                   |                                           |

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>                       | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b>        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a</sup></b> | <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a,b</sup></b> |
| <b>Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52 (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                        |                                                                          |
| <b>-1,164 (0,127)</b><br><b>[-1,413; -0,915];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>-0,450 (0,102)</b><br><b>[-0,650; -0,250];</b><br><b>NA</b>         | <b>-0,714 (0,163)</b><br><b>[-1,033; -0,395];</b><br><b>&lt;0,0001</b>   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, ΔLS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der NPSD-Items (Skala: 0-3) und der VAS-Items (Skala: 0–10) wurde Hedges' g für den indirekten Vergleich verwendet. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet. Ein Hedges' g&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                        |                                                                          |



Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                       |                                                                                                          |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>0,255 (0,196)</b><br><b>[0,173; 0,375];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                    | <b>0,560 (0,160)</b><br><b>[0,400; 0,750];</b><br><b>&lt;0,001</b>                    | <b>0,455 (0,254)</b><br><b>[0,277; 0,748];</b><br><b>0,0019</b>                                          |
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>0,342 (0,167)</b><br><b>[0,247; 0,475];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                    | <b>0,730 (0,130)</b><br><b>[0,570; 0,950];</b><br><b>0,0070</b>                       | <b>0,469 (0,212)</b><br><b>[0,310; 0,710];</b><br><b>0,0003</b>                                          |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Verlust des Geruchssinns“ bezeichnet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein <math>RR &lt; 1</math> begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                        |                                                                                       |                                                                                                          |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung der Verminderung/des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline in Woche 49-52 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,743 [-2,609; -0,878],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,714 [-1,033; -0,395]) (Tabelle 4-53) als auch ohne Reskalierung (Hedges' g [95%-KI]: -0,714 [-1,033; -0,395]) (Tabelle 4-54).

Auch für die Verbesserung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  in Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,455 [0,277; 0,748],  $p = 0,0019$ ) sowie unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,469 [0,310; 0,710],  $p = 0,0003$ ) (Tabelle 4-55).

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf des Hedges' g für die Veränderung der Verminderung/ des Verlusts des Riechvermögens zur Baseline für die Studien WAYPOINT und SYNAPSE gegenübergestellt (Estimand 1). Abbildung 4-11 zeigt einen schnelleren Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab liegt bereits in Woche 1-4 ein klinisch relevanter Unterschied gegenüber Placebo vor (Hedges' g [95%-KI] < -0,2), während der Unterschied von Mepolizumab gegenüber Placebo erst in Woche 37-40 klinisch relevant ist. Zu allen Visiten reduziert Tezepelumab das Symptom Verminderung/Verlust des Riechvermögens im Vergleich zur Baseline zudem stärker als Mepolizumab (62, 64).

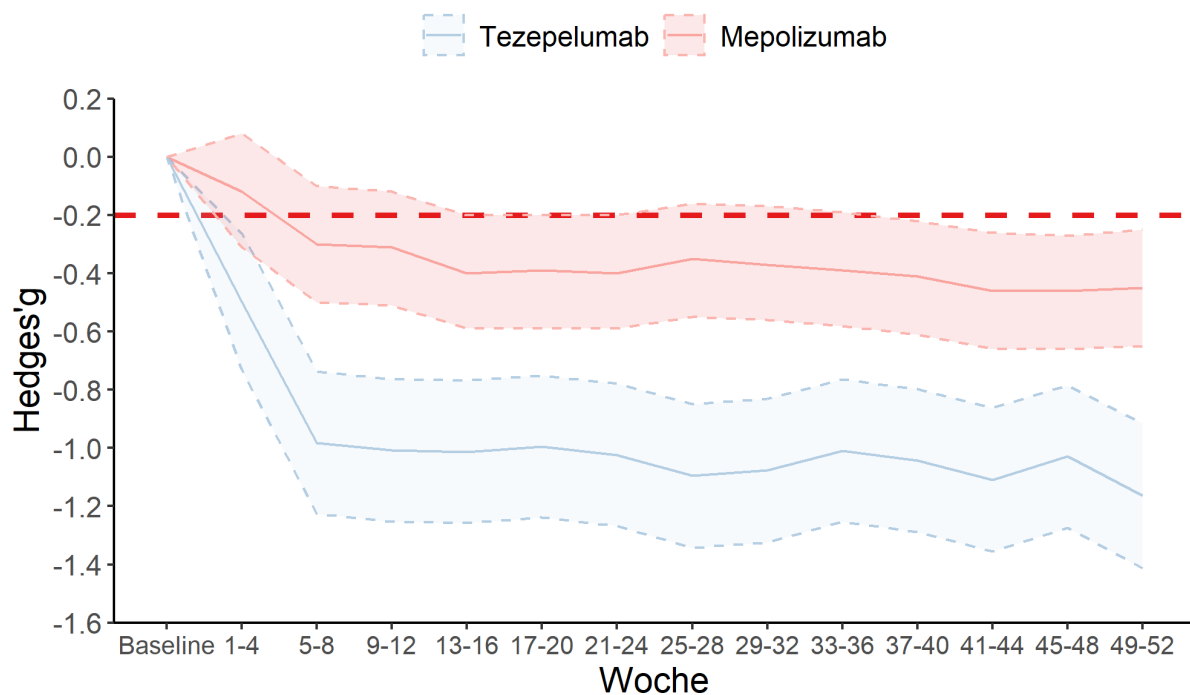


Abbildung 4-11: Hedges' g für die Verminderung/den Verlust des Riechvermögens im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (62, 64)

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

#### 4.3.2.1.3.2.1.3 Nasaler Ausfluss

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Intervention      |                                       | Placebo           |                                      | Intervention vs. Placebo                                           |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]               | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                      | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 137/144<br>(95,1) | -1,023 (0,084)<br>[-1,188;<br>-0,859] | 120/147<br>(81,6) | -0,052 (0,081)<br>[-0,211;<br>0,107] | <b>-0,971 (0,109)</b><br>[-1,184;<br>-0,758];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,979 (0,124)</b><br>[-1,222;<br>-0,735] |
| <b>Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 137/144<br>(95,1) | -3,408 (0,278)<br>[-3,955;<br>-2,861] | 120/147<br>(81,6) | -0,175 (0,269)<br>[-0,704;<br>0,355] | <b>-3,233 (0,361)</b><br>[-3,941;<br>-2,525];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,979 (0,124)</b><br>[-1,222;<br>-0,735] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NA/206<br>(NA)    | -4,050 (0,247)<br>[NA;<br>NA]         | NA/201<br>(NA)    | -2,210 (0,250)<br>[NA;<br>NA]        | <b>-1,840 (NA)</b><br>[-2,530;<br>-1,150];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>-0,520 (NA)</b><br>[-0,720;<br>-0,320]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> |                   |                                       |                   |                                      |                                                                    |                                              |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                     | Intervention |                        | Placebo |                        | Intervention vs. Placebo                   |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                      | n/N (%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | n/N (%) | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | Hedges' g (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW<0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo. |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                              |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                      |              |                        |         |                        |                                            |                            |

Für die Veränderung des nasalen Ausflusses zur Baseline in Woche 49-52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -3,233 [-3,941; -2,525],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,979 [-1,222; -0,735]) als auch ohne Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -0,971 [-1,184; -0,758],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,979 [-1,222; -0,735]) (Tabelle 4-56).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung des nasalen Ausflusses einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab (Tabelle 4-56).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 49-52 sind Tabelle 4-57 zu entnehmen.

Tabelle 4-57: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für den nasalen Ausfluss aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                               | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|---------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                         | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                           |                |                            |                |                            |
| <b>Nasaler Ausfluss (ohne Reskalierung)<sup>a</sup></b> |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                | 144/144 (100)  | 2,02 (0,73)                | 147/147 (100)  | 2,12 (0,76)                |
| Woche 49-52                                             | 137/144 (95,1) | 1,03 (0,85)                | 120/147 (81,6) | 1,98 (1,00)                |
| <b>Nasaler Ausfluss (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                | 144/144 (100)  | 6,72 (2,43)                | 147/147 (100)  | 7,07 (2,52)                |
| Woche 49-52                                             | 137/144 (95,1) | 3,44 (2,84)                | 120/147 (81,6) | 6,58 (3,32)                |

| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervention  |                            | Placebo       |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                            |               |                            |
| <b>Nasaler Ausfluss<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                            |               |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 206/206 (100) | 8,78 (1,066)               | 201/201 (100) | 8,78 (1,251)               |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NA/206 (NA)   | 4,55 (3,465)               | NA/201 (NA)   | 6,33 (3,313)               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie WAYPOINT (0-3). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>c: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie SYNAPSE (0-10). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (62, 64)</p> |               |                            |               |                            |

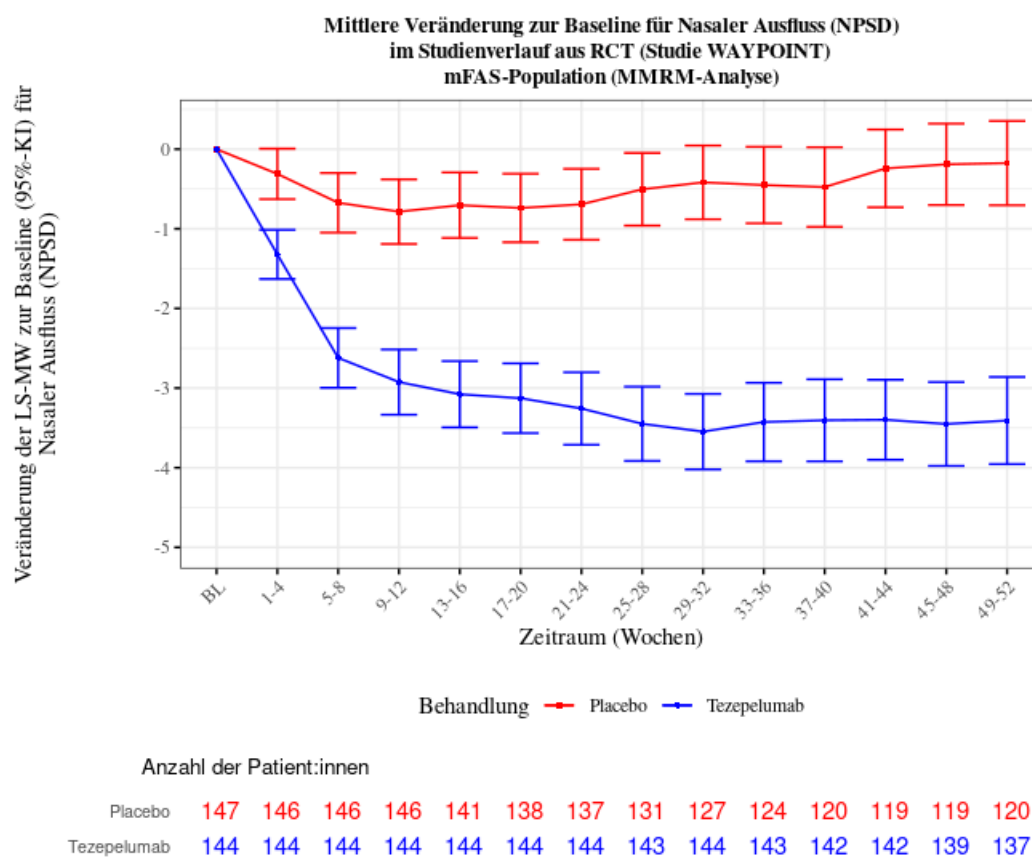


Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung zur Baseline für Nasaler Ausfluss im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

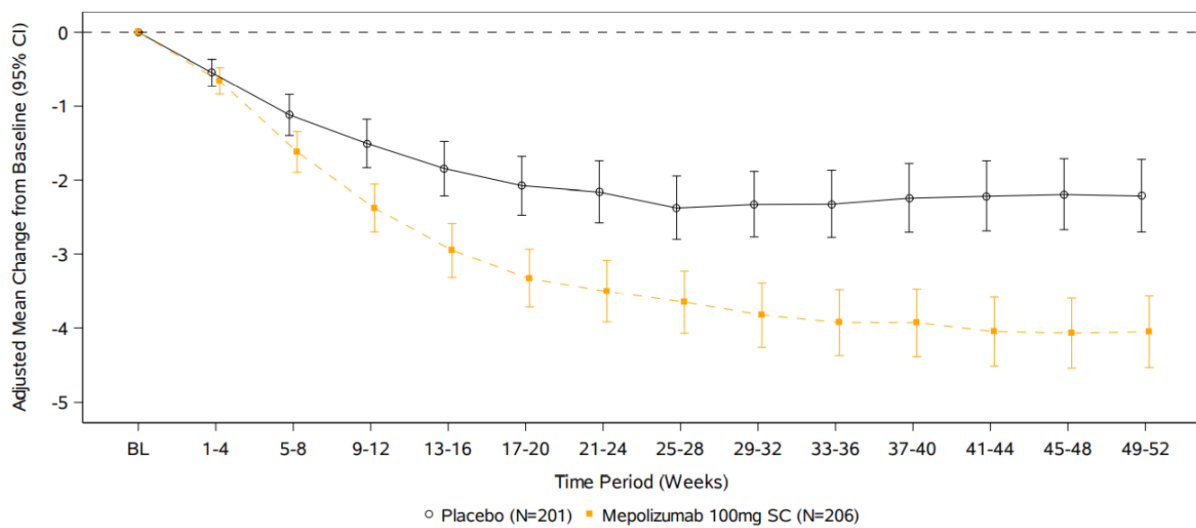


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung zur Baseline für Nasaler Ausfluss im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 zeigen die mittlere Veränderung des Endpunkts Nasaler Ausfluss im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                            |                                               |                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI]<br>p-Wert                                       | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 119/144<br>(82,6) | 58/147<br>(39,5) | <b>0,481 (0,109)</b><br><b>[0,388; 0,595];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,102 (0,310)</b><br><b>[0,055; 0,186]</b> | <b>-0,429 (0,051)</b><br><b>[-0,530; -0,328]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 140/206<br>(68,0) | 93/201<br>(46,0) | <b>0,680 (NA)</b><br><b>[0,560; 0,820];</b><br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,400 (NA)</b><br><b>[0,270; 0,600]</b>    | <b>-0,220 (NA)</b><br><b>[-0,310; -0,120]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt nasaler Ausfluss für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-58).



Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 82,6% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 39,5% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,481 [0,388; 0,595],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt nasaler Ausfluss für die Verbesserung um 15% ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 119/144<br>(82,6) | 71/147<br>(48,3)  | <b>0,588 (0,093)</b><br>[0,490; 0,706];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,146 (0,306)</b><br>[0,080; 0,266] | <b>-0,340 (0,052)</b><br>[-0,442; -0,238] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 155/206<br>(75,0) | 132/201<br>(66,0) | <b>0,870 (NA)</b><br>[0,760; 0,990];<br><b>0,037</b>         | NA                                     | NA                                        |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                   |                   |                                                              |                                        |                                           |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt nasaler Ausfluss für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-59).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 82,6% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 48,3% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,588 [0,490; 0,706],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Nasaler Ausfluss für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-59).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>         | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline in Woche 49-52 (mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                                                   |                                           |
| <b>-3,233 (0,361)</b><br>[-3,941; -2,525];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>-1,840 (0,352)</b><br>[-2,530; -1,150];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,393 (0,505)</b><br>[-2,382; -0,404];<br><b>0,0058</b>       | <b>-0,459 (0,161)</b><br>[-0,774; -0,143] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g &lt; 0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                   |                                           |

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>                       | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b>        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a</sup></b> | <b>Hedges' g (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a,b</sup></b> |
| <b>Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline in Woche 49-52 (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                                                                          |
| <b>-0,979 (0,124)</b><br><b>[-1,222; -0,735];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>-0,520 (0,102)</b><br><b>[-0,720; -0,320];</b><br><b>NA</b>         | <b>-0,459 (0,161)</b><br><b>[-0,774; -0,143];</b><br><b>0,0043</b>       |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der NPSD-Items (Skala: 0-3) und der VAS-Items (Skala: 0–10) wurde Hedges' g für den indirekten Vergleich verwendet. Ein Hedges' g&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                        |                                                                          |

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verbesserung von nasalem Ausfluss um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>0,481 (0,109)</b><br><b>[0,388; 0,595];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                      | <b>0,680 (0,097)</b><br><b>[0,560; 0,820];</b><br><b>&lt;0,001</b>                    | <b>0,707 (0,146)</b><br><b>[0,531; 0,941];</b><br><b>0,0175</b>                                            |
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>0,588 (0,093)</b><br><b>[0,490; 0,706];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                      | <b>0,870 (0,067)</b><br><b>[0,760; 0,990];</b><br><b>0,0370</b>                       | <b>0,676 (0,115)</b><br><b>[0,540; 0,848];</b><br><b>0,0007</b>                                            |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein <math>RR &lt; 1</math> begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline in Woche 49-52 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,393 [-2,382; -0,404],  $p = 0,0058$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,459 [-0,774; -0,143]) (Tabelle 4-60) als auch ohne Reskalierung (Hedges' g [95%-KI]: -0,459 [-0,774; -0,143]) (Tabelle 4-61).

Auch für die Verbesserung von nasalem Ausfluss um  $\geq 15\%$  in Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,707 [0,531; 0,941],  $p = 0,0175$ ) sowie unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,676 [0,540; 0,848],  $p = 0,0007$ ) (Tabelle 4-62).

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf des Hedges' g für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline für die Studien WAYPOINT und SYNAPSE gegenübergestellt (Estimand 1). Abbildung 4-14 zeigt einen schnelleren Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab liegt bereits in Woche 1-4 ein klinisch relevanter Unterschied gegenüber Placebo vor (Hedges' g [95%-KI]  $< -0,2$ ), während der Unterschied von Mepolizumab gegenüber Placebo erst in Woche 13-16 klinisch relevant ist. Zu allen Visiten reduziert Tezepelumab das Symptom nasaler Ausfluss im Vergleich zur Baseline zudem stärker als Mepolizumab (62, 64).

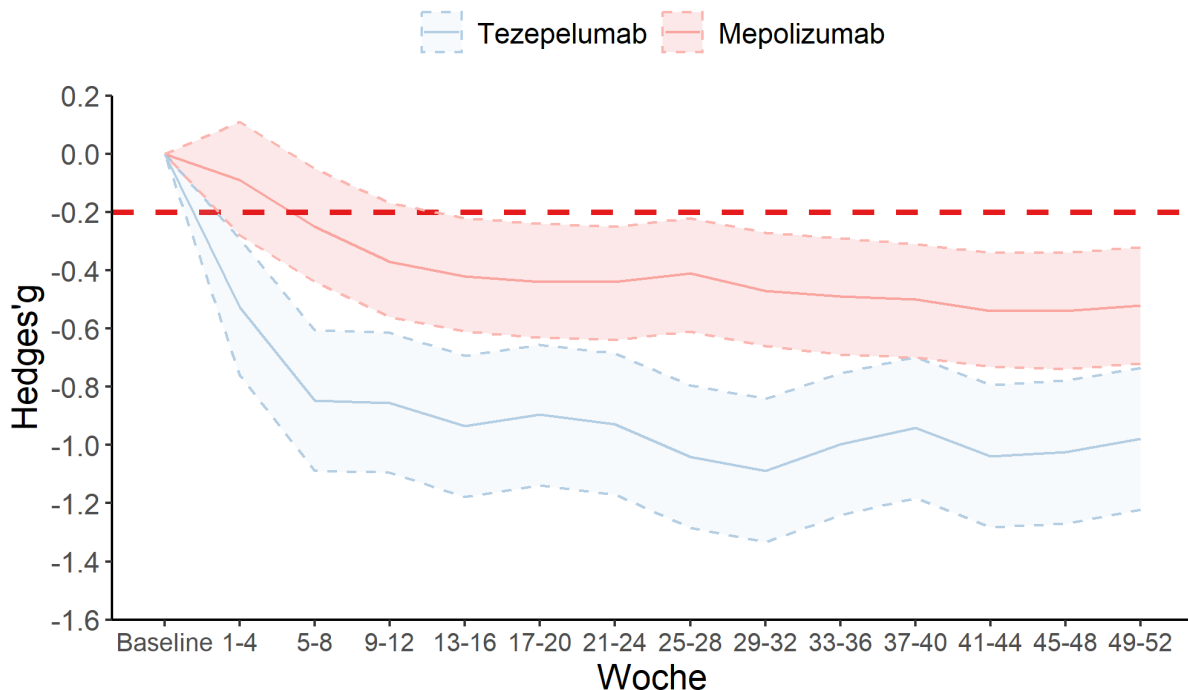


Abbildung 4-14: Hedges' g für die Veränderung von nasalem Ausfluss zur Baseline im Studienverlauf – Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (62, 64)

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

#### 4.3.2.1.3.2.1.4 Schleim im Rachenraum

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Intervention      |                                       | Placebo           |                                     | Intervention vs. Placebo                                           |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]              | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                      | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 137/144<br>(95,1) | -0,777 (0,084)<br>[-0,941;<br>-0,613] | 120/147<br>(81,6) | 0,039 (0,081)<br>[-0,119;<br>0,198] | <b>-0,817 (0,108)</b><br>[-1,029;<br>-0,604];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,824 (0,122)</b><br>[-1,063;<br>-0,584] |
| <b>Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 137/144<br>(95,1) | -2,588 (0,278)<br>[-3,135;<br>-2,041] | 120/147<br>(81,6) | 0,131 (0,269)<br>[-0,398;<br>0,660] | <b>-2,719 (0,360)</b><br>[-3,426;<br>-2,013];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,824 (0,122)</b><br>[-1,063;<br>-0,584] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |
| <b>Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NA/206<br>(NA)    | -3,720 (0,253)<br>[NA;<br>NA]         | NA/201<br>(NA)    | -2,020 (0,256)<br>[NA;<br>NA]       | <b>-1,700 (NA)</b><br>[-2,410;<br>-0,990];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>-0,470 (NA)</b><br>[-0,660;<br>-0,270]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> |                   |                                       |                   |                                     |                                                                    |                                              |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                       | Intervention |                        | Placebo |                        | Intervention vs. Placebo                   |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                        | n/N (%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | n/N (%) | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | Hedges' g (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW < 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo. |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                        |              |                        |         |                        |                                            |                            |

Für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -2,719 [-3,426; -2,013],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,824 [-1,063; -0,584]) als auch ohne Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -0,817 [-1,029; -0,604],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,824 [-1,063; -0,584]) (Tabelle 4-63).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung von Schleim im Rachenraum einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab (Tabelle 4-63).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 49-52 sind Tabelle 4-64 zu entnehmen.

Tabelle 4-64: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für Schleim im Rachenraum aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                    | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                              | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                |                |                            |                |                            |
| <b>Schleim im Rachenraum (ohne Reskalierung)<sup>a</sup></b> |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                     | 144/144 (100)  | 1,89 (0,83)                | 147/147 (100)  | 2,04 (0,77)                |
| Woche 49-52                                                  | 137/144 (95,1) | 1,17 (0,84)                | 120/147 (81,6) | 1,96 (0,99)                |
| <b>Schleim im Rachenraum (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                     | 144/144 (100)  | 6,31 (2,78)                | 147/147 (100)  | 6,79 (2,58)                |
| Woche 49-52                                                  | 137/144 (95,1) | 3,88 (2,80)                | 120/147 (81,6) | 6,53 (3,30)                |



| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervention  |                            | Placebo       |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                            |               |                            |
| <b>Schleim im Rachenraum<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                            |               |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 206/206 (100) | 8,51 (1,608)               | 201/201 (100) | 8,58 (1,625)               |
| Woche 49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NA/206 (NA)   | 4,59 (3,509)               | NA/201 (NA)   | 6,15 (3,400)               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie WAYPOINT (0-3). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>c: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie SYNAPSE (0-10). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (62, 64)</p> |               |                            |               |                            |

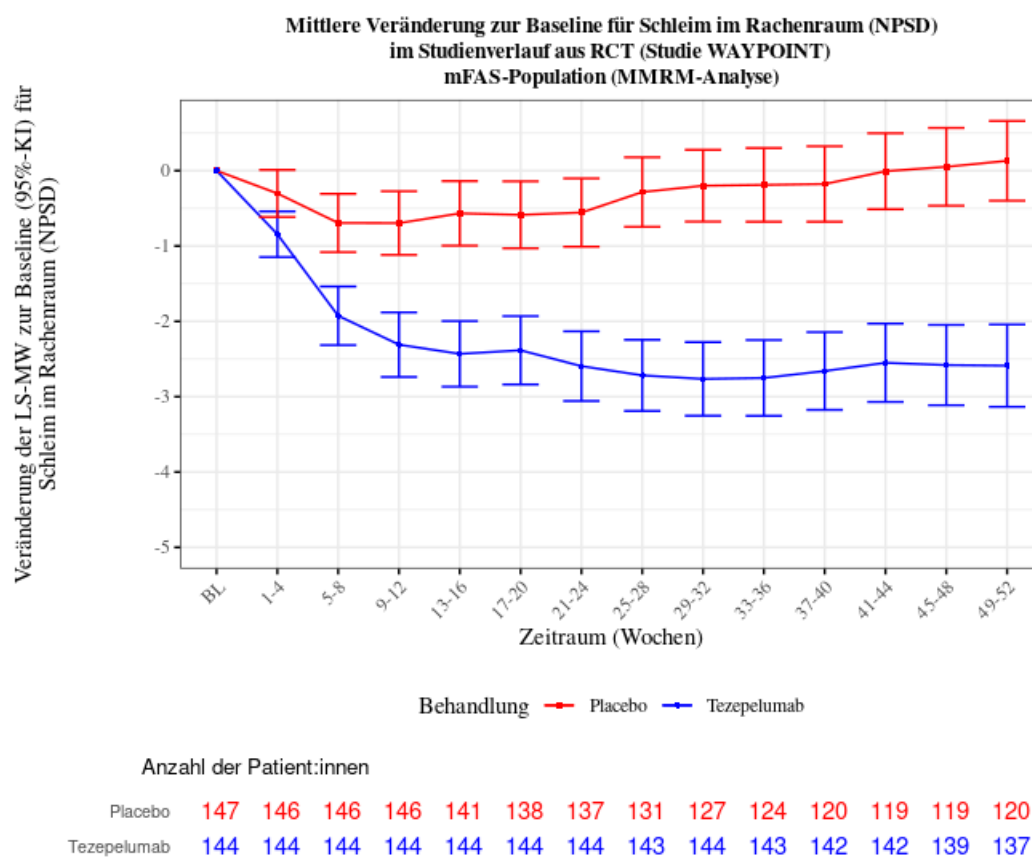


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung zur Baseline für Schleim im Rachenraum im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

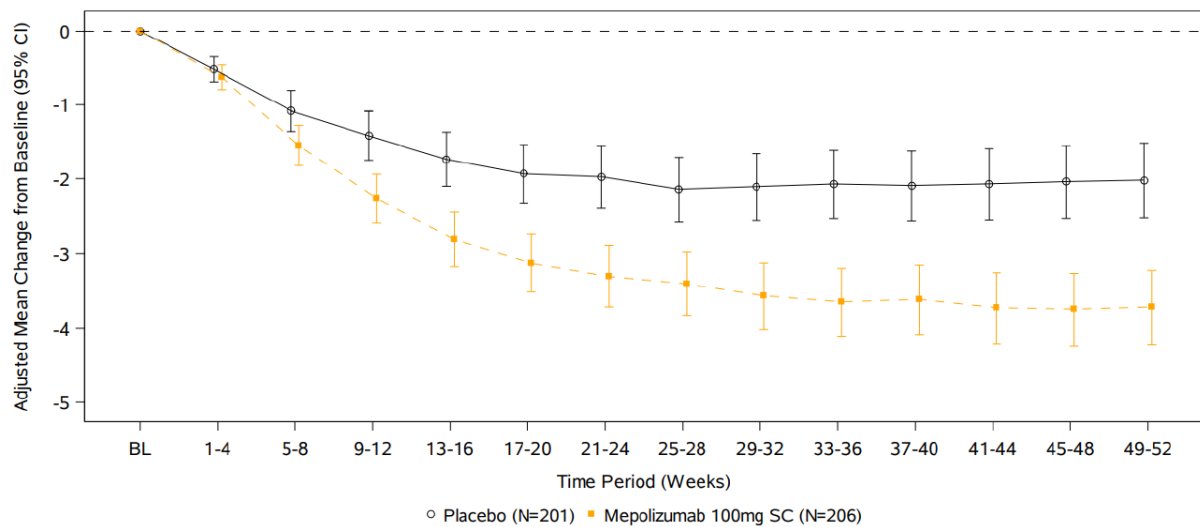


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung zur Baseline für Schleim im Rachenraum im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 zeigen die mittlere Veränderung von Schleim im Rachenraum im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 101/144<br>(70,1) | 62/147<br>(42,2) | <b>0,605 (0,111)</b><br>[0,487; 0,752];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,234 (0,275)</b><br>[0,136; 0,401] | <b>-0,300 (0,051)</b><br>[-0,401; -0,199] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 133/206<br>(65,0) | 92/201<br>(46,0) | <b>0,710 (NA)</b><br>[0,580; 0,860];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,450 (NA)</b><br>[0,300; 0,680]    | <b>-0,190 (NA)</b><br>[-0,280; -0,080]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Schleim im Rachenraum für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-65).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 70,1% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 42,2% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,605 [0,487; 0,752],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Schleim im Rachenraum für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                                        |                                               |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                  | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 101/144<br>(70,1) | 74/147<br>(50,3)  | <b>0,723 (0,098)</b><br><b>[0,596; 0,876];</b><br><b>0,0009</b> | <b>0,339 (0,269)</b><br><b>[0,200; 0,576]</b> | <b>-0,195 (0,056)</b><br><b>[-0,305; -0,084]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 148/206<br>(72,0) | 130/201<br>(65,0) | 0,900 (NA)<br>[0,780; 1,030];<br>0,129                          | NA                                            | NA                                               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Schleim im Rachenraum für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-66).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 70,1% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 50,3% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,723 [0,596; 0,876],  $p = 0,0009$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Schleim im Rachenraum für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-66).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>         | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52 (mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                   |                                           |
| <b>-2,719 (0,360)</b><br>[-3,426; -2,013];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>-1,700 (0,362)</b><br>[-2,410; -0,990];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,019 (0,511)</b><br>[-2,021; -0,018];<br><b>0,0461</b>       | <b>-0,354 (0,158)</b><br>[-0,663; -0,044] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                   |                                           |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo               | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>      | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>        |
| <b>Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52 (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                         |                                                             |
| <b>-0,824 (0,122)</b><br>[-1,063; -0,584];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>-0,470 (0,099)</b><br>[-0,660; -0,270];<br><b>NA</b> | <b>-0,354 (0,158)</b><br>[-0,663; -0,044];<br><b>0,0249</b> |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der NPSD-Items (Skala: 0-3) und der VAS-Items (Skala: 0-10) wurde Hedges' g für den indirekten Vergleich verwendet. Ein Hedges' g&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                         |                                                             |

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| <b>Studie</b><br><b>Endpunkt</b><br><b>Estimand</b>                                 | <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs.<br>Placebo                | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs.<br>Placebo                | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>                   | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup>                  |
| <b>Verbesserung von Schleim im Rachenraum um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b> |                                                              |                                                             |                                                               |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                       | <b>0,605 (0,111)</b><br>[0,487; 0,752];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,710 (0,100)</b><br>[0,580; 0,860];<br><b>&lt;0,001</b> | 0,853 (0,149)<br>[0,636; 1,143];<br>0,2865                    |



| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>0,723 (0,098)</b><br><b>[0,596; 0,876];</b><br><b>0,0009</b>                          | 0,900 (0,071)<br>[0,780; 1,030];<br>0,1290                                            | 0,803 (0,121)<br>[0,633; 1,018];<br>0,0698                                                                 |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### ***Ergebnisse zu den Effekten***

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung von Schleim im Rachenraum zur Baseline in Woche 49-52 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,019 [-2,021; -0,018],  $p = 0,0461$ ; Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,354 [-0,663; -0,044]) (Tabelle 4-67) als auch ohne Reskalierung (Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,354 [-0,663; -0,044]) (Tabelle 4-68).

Für die Verbesserung von Schleim im Rachenraum um  $\geq 15\%$  in Woche 52 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (Tabelle 4-69).

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

**4.3.2.1.3.2.1.5 Gesichtsdruk/-schmerz**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Intervention      |                                       | Placebo           |                                    | Intervention vs. Placebo                                                   |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]             | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                              | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                        |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |
| <b>Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 137/144<br>(95,1) | -0,689 (0,089)<br>[-0,864;<br>-0,514] | 120/147<br>(81,6) | 0,173 (0,086)<br>[0,004;<br>0,343] | <b>-0,862 (0,115)</b><br><b>[-1,088;<br/>-0,636];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,816 (0,122)</b><br><b>[-1,056;<br/>-0,577]</b> |
| <b>Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 137/144<br>(95,1) | -2,296 (0,296)<br>[-2,878;<br>-1,713] | 120/147<br>(81,6) | 0,576 (0,287)<br>[0,012;<br>1,141] | <b>-2,872 (0,384)</b><br><b>[-3,625;<br/>-2,119];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,816 (0,122)</b><br><b>[-1,056;<br/>-0,577]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |
| <b>Gesichtsdruk/-schmerz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |
| Wochen<br>49-52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | NA/206<br>(NA)    | -3,400 (0,265)<br>[NA;<br>NA]         | NA/201<br>(NA)    | -1,700 (0,269)<br>[NA;<br>NA]      | <b>-1,700 (NA)</b><br><b>[-2,440;<br/>-0,960];</b><br><b>&lt;0,001</b>     | <b>-0,450 (NA)</b><br><b>[-0,640;<br/>-0,250]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet.</p> |                   |                                       |                   |                                    |                                                                            |                                                      |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                       | Intervention |                        | Placebo |                        | Intervention vs. Placebo                   |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                        | n/N (%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | n/N (%) | LS-MW (SE)<br>[95%-KI] | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | Hedges' g (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW < 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo. |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                |              |                        |         |                        |                                            |                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                        |              |                        |         |                        |                                            |                            |

Für die Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz in Woche 49-52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -2,872 [-3,625; -2,119],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,816 [-1,056; -0,577]) als auch ohne Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -0,862 [-1,088; -0,636],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,816 [-1,056; -0,577]) (Tabelle 4-70).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-70).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 49-52 sind Tabelle 4-71 zu entnehmen.

Tabelle 4-71: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 49-52 für Gesichtsdruk/-schmerz aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                    | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                              | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                |                |                            |                |                            |
| <b>Gesichtsdruk/-schmerz (ohne Reskalierung)<sup>a</sup></b> |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                     | 144/144 (100)  | 1,57 (0,88)                | 147/147 (100)  | 1,71 (0,93)                |
| Woche 52                                                     | 137/144 (95,1) | 0,93 (0,86)                | 120/147 (81,6) | 1,75 (1,08)                |
| <b>Gesichtsdruk/-schmerz (mit Reskalierung)<sup>b</sup></b>  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                     | 144/144 (100)  | 5,24 (2,94)                | 147/147 (100)  | 5,70 (3,09)                |
| Woche 52                                                     | 137/144 (95,1) | 3,10 (2,88)                | 120/147 (81,6) | 5,82 (3,59)                |

| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention  |                            | Placebo       |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)       | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                            |               |                            |
| <b>Gesichtsdruck/-schmerz<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                            |               |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 206/206 (100) | 7,76 (2,508)               | 201/201 (100) | 7,77 (2,722)               |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | NA/206 (NA)   | 4,05 (3,636)               | NA/201 (NA)   | 5,39 (3,620)               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie WAYPOINT (0-3). Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>b: Für alle NPSD-Items (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte (Skala: 0-10) der Studie SYNAPSE angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>c: Basierend auf der ursprünglichen Skala der Studie SYNAPSE (0-10). Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet. Höhere Werte indizieren eine stärkere Symptomlast.</p> <p>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (62, 64)</p> |               |                            |               |                            |

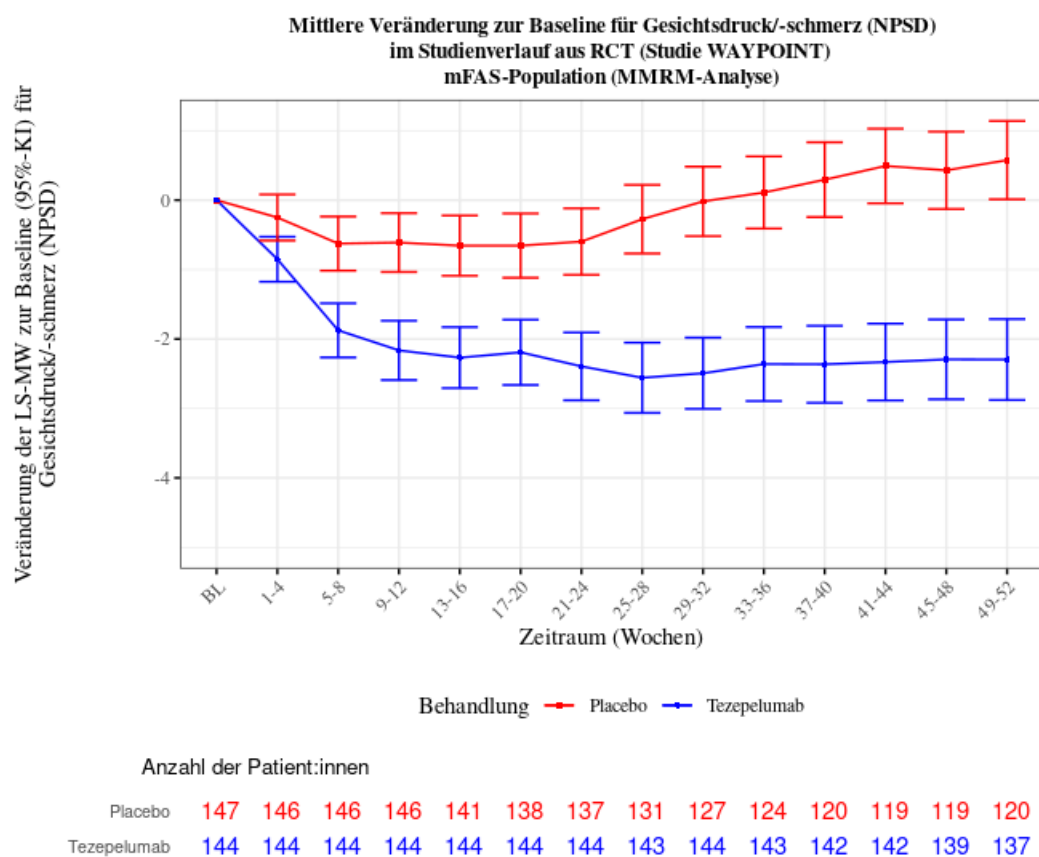


Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung zur Baseline für Gesichtsdruck/-schmerz im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

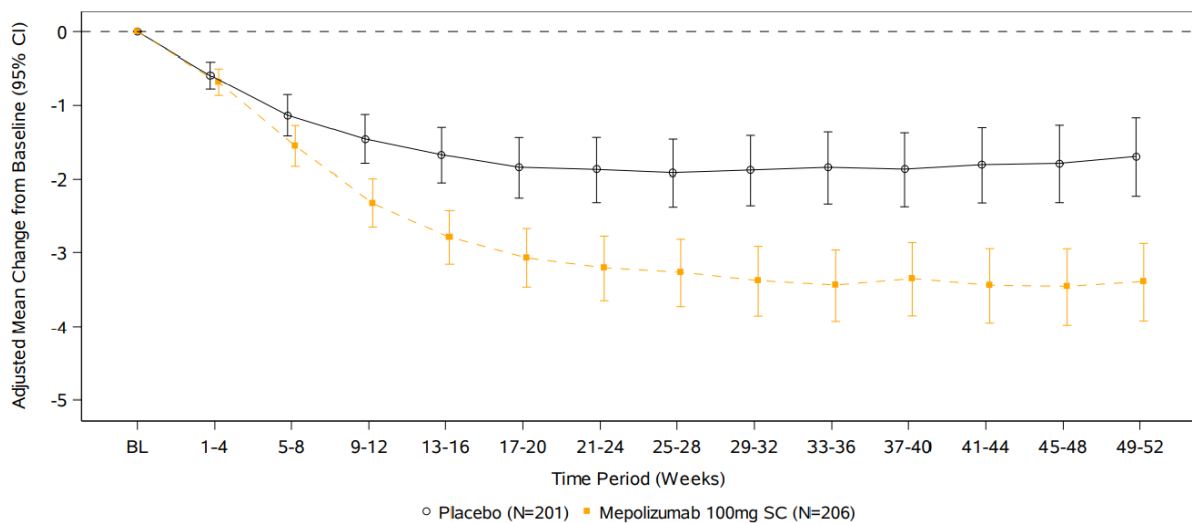


Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung zur Baseline für Gesichtsdruck/-schmerz im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18 zeigen die mittlere Veränderung von Gesichtsdruck/-schmerz im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                            |                                               |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                      | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 94/144<br>(65,3)  | 55/147<br>(37,4) | <b>0,577 (0,123)</b><br><b>[0,454; 0,734];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,199 (0,295)</b><br><b>[0,112; 0,354]</b> | <b>-0,276 (0,056)</b><br><b>[-0,387; -0,166]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 126/206<br>(61,0) | 87/201<br>(43,0) | <b>0,710 (0,103)</b><br><b>[0,580; 0,870];</b><br><b>&lt;0,001</b>  | <b>0,450 (NA)</b><br><b>[0,300; 0,680]</b>    | <b>-0,180 (NA)</b><br><b>[-0,270; -0,070]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Gesichtsdruk/-schmerz für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-72).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 65,3% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 37,4% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,577 [0,454; 0,734],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Gesichtsdruck/-schmerz mit einer Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                                        |                                               |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                  | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um <math>\geq 0,45</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 94/144<br>(65,3)  | 66/147<br>(44,9)  | <b>0,693 (0,110)</b><br><b>[0,559; 0,858];</b><br><b>0,0008</b> | <b>0,287 (0,288)</b><br><b>[0,163; 0,505]</b> | <b>-0,201 (0,057)</b><br><b>[-0,313; -0,089]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um <math>\geq 1,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 141/206<br>(68,0) | 119/201<br>(59,0) | 0,860 (NA)<br>[0,740; 1,000];<br>0,054                          | NA                                            | NA                                               |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |
| c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |                                                                 |                                               |                                                  |



| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                 | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein $RR < 1$ , $OR < 1$ und $ARR < 0$ Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo. |              |            |                                |                     |                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                          |              |            |                                |                     |                      |
| Quelle: (42, 64)                                                                                                                                                                                                 |              |            |                                |                     |                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt Gesichtsdruk/-schmerz für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-73).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 65,3% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 44,9% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,693 [0,559; 0,858],  $p = 0,0008$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Gesichtsdruk/-schmerz mit einer Verbesserung um  $\geq 15\%$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-73).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Veränderung des Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (mit Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>               | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>         | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline in Woche 49-52 (mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |                                                                   |                                           |
| <b>-2,872 (0,384)</b><br>[-3,625; -2,119];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>-1,700 (0,378)</b><br>[-2,440; -0,960];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,172 (0,539)</b><br>[-2,227; -0,116];<br><b>0,0296</b>       | <b>-0,366 (0,158)</b><br>[-0,675; -0,057] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                |                                                                   |                                           |

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab (ohne Reskalierung) gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>        | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>      | Hedges' g (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>              |
| <b>Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline in Woche 49-52 (ohne Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         |                                                                   |
| <b>-0,816 (0,122)</b><br>[-1,056; -0,577];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>-0,450 (0,099)</b><br>[-0,640; -0,250];<br><b>NA</b> | <b>-0,366 (0,158)</b><br>[-0,675; -0,057];<br><b>0,0202</b>       |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der NPSD-Items (Skala: 0-3) und der VAS-Items (Skala: 0-10) wurde Hedges' g für den indirekten Vergleich verwendet. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet. Ein Hedges' g&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                         |                                                                   |

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| <b>Studie</b><br><b>Endpunkt</b><br><b>Estimand</b>                                 | <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Placebo</b>  | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs.</b><br><b>Placebo</b>  | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Mepolizumab</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>                   | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup>                                |
| <b>Verbesserung von Gesichtsdruk/-schmerz um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b> |                                                              |                                                             |                                                                             |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                       | <b>0,577 (0,123)</b><br>[0,454; 0,734];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,710 (0,103)</b><br>[0,580; 0,870];<br><b>&lt;0,001</b> | 0,813 (0,160)<br>[0,594; 1,113];<br>0,1963                                  |

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>0,693 (0,110)</b><br><b>[0,559; 0,858];</b><br><b>0,0008</b>                          | 0,860 (0,077)<br>[0,740; 1,000];<br>0,0540                                            | 0,805 (0,134)<br>[0,620; 1,047];<br>0,1054                                                                 |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. Im Mepolizumab-Dossier wurde das Item für die Studie SYNAPSE als „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichnet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein <math>RR &lt; 1</math> begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### **Ergebnisse zu den Effekten**

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung des Gesichtsdruck/-schmerz zur Baseline in Woche 49-52 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab sowohl für die Auswertung mit Reskalierung ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,172 [-2,227; -0,116],  $p = 0,0296$ ; Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,366 [-0,675; -0,057]) (Tabelle 4-74) als auch ohne Reskalierung (Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,366 [-0,675; -0,057]) (Tabelle 4-75).

Für die Verbesserung von Gesichtsdruck/-schmerz um  $\geq 15\%$  in Woche 52 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (Tabelle 4-76).

### **Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung**

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

#### 4.3.2.1.3.2.2 SNOT-22– 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 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

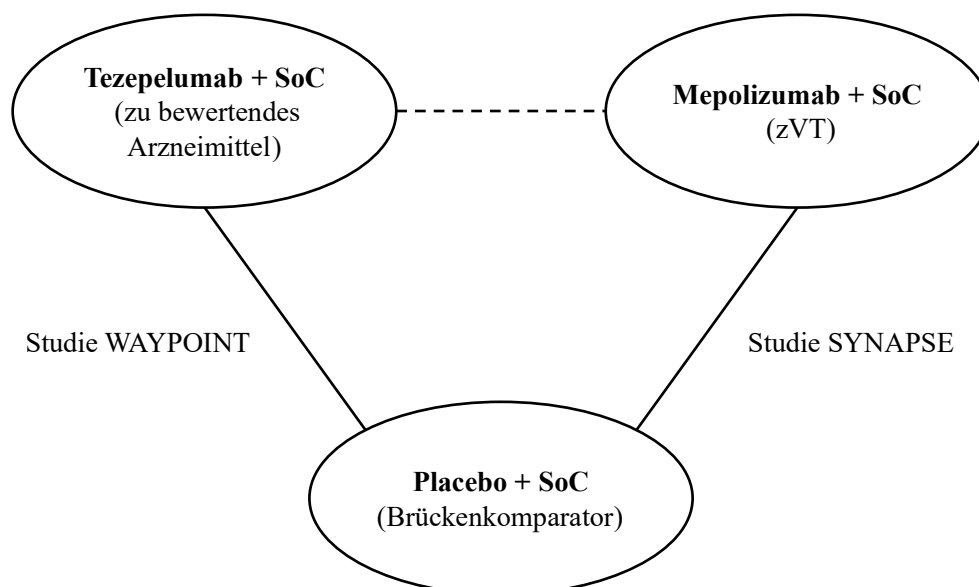


Abbildung 4-19: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

*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 SNOT-22

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Der patientenberichtete Fragebogen SNOT-22 ist ein spezifisches, für sinonasale Erkrankungen entwickeltes, Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität, welches für die Dokumentation physischer Probleme, Einschränkungen und emotionaler Konsequenzen bei CRSwNP-Patient:innen genutzt wird. Die Patient:innen erfassten die Schwere und den Einfluss ihrer Symptome über die letzten zwei Wochen elektronisch auf einer 6-Punkte-Skala von 0-Kein Problem bis 5-schlimmstmögliches Problem anhand von 22 Items. Der Gesamtscore ist die Summe aller Punkte der 22 Einzelitems und kann Werte von 0 bis 110 annehmen, wobei ein höherer Score einer schlechteren Lebensqualität entspricht. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des SNOT-22 erfolgte zur Baseline sowie 4-wöchentlich während der Behandlungsperiode bis Woche 52 und 6-wöchentlich während des Follow-Up (bis Woche 64 bzw. Woche 76).</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| SYNAPSE                                                                 | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des SNOT-22 war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>In der Studie SYNAPSE wurde der SNOT-22 von Patient:innen mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite (4-wöchentlich während der Behandlungsperiode) bis zum Studienende oder vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt. <u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| WAYPOINT und SYNAPSE                                                    | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum SNOT-22 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline in Woche 52</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte (15%) in Woche 52</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

*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 SNOT-22 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes SNOT-22 wird als niedrig eingestuft.

### SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SNOT-22 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes SNOT-22 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SNOT-22 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 die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention      |                                             | Placebo           |                                      | Intervention vs. Placebo                                              |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                      | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]               | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                         | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                  |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                             |                   |                                      |                                                                       |                                                |
| <b>Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                             |                   |                                      |                                                                       |                                                |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 127/144<br>(88,2) | -35,706<br>(3,316)<br>[-42,229;<br>-29,184] | 108/147<br>(73,5) | -1,402 (3,216)<br>[-7,727;<br>4,922] | <b>-34,304<br/>(4,312)<br/>[-42,756;<br/>-25,852];<br/>&lt;0,0001</b> | <b>-0,869 (0,123)<br/>[-1,109;<br/>-0,628]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                             |                   |                                      |                                                                       |                                                |
| <b>Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                             |                   |                                      |                                                                       |                                                |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NA/206<br>(NA)    | -21,600<br>(2,580)<br>[NA; NA]              | NA/201<br>(NA)    | -3,600 (2,630)<br>[NA; NA]           | <b>-17,940 (NA)<br/>[-25,190;<br/>-10,700];<br/>&lt;0,001</b>         | <b>-0,480 (NA)<br/>[-0,680;<br/>-0,290]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                                             |                   |                                      |                                                                       |                                                |



Für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in Woche 52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -34,304 [-42,756; -25,852],  $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,869 [-1,109; -0,628]) (Tabelle 4-80).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-80).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 52 sind Tabelle 4-81 zu entnehmen.

Tabelle 4-81: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für den SNOT-22-Gesamtscore aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                           | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                |                            |                |                            |
| <b>SNOT-22-Gesamtscore</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                            | 144/144 (100)  | 66,53 (18,03)              | 147/147 (100)  | 70,29 (18,61)              |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                            | 127/144 (88,2) | 31,84 (33,37)              | 108/147 (73,5) | 64,04 (37,82)              |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                        |                |                            |                |                            |
| <b>SNOT-22-Gesamtscore</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                            | 205/206 (NA)   | 63,7 (17,64)               | 198/201 (NA)   | 64,4 (19,04)               |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                            | NA/206 (NA)    | 34,1 (24,89)               | NA/201 (NA)    | 48,7 (26,69)               |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (62, 64) |                |                            |                |                            |

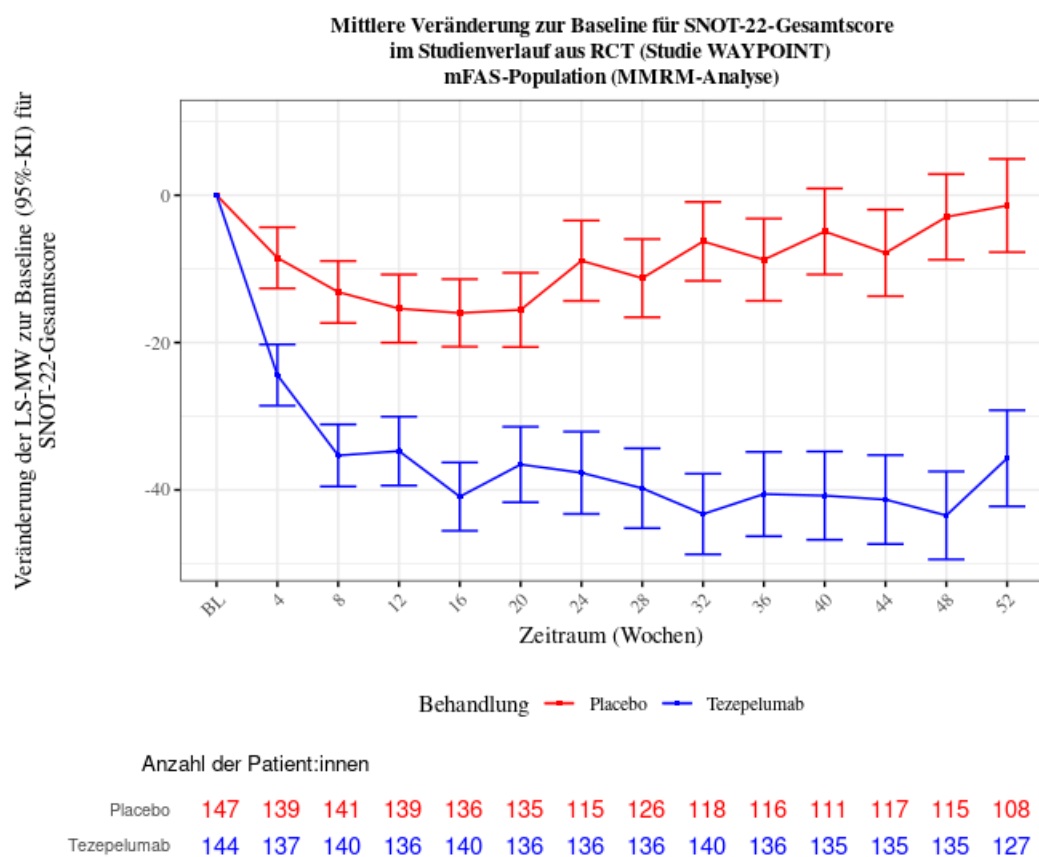


Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung zur Baseline für SNOT-22-Gesamtscore im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

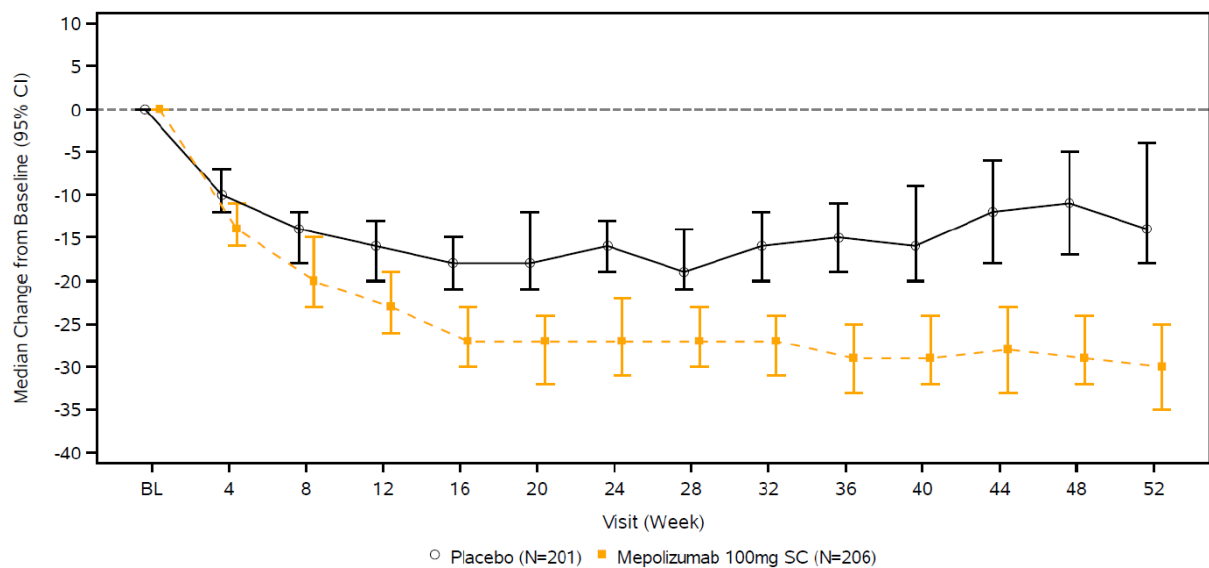


Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung zur Baseline für SNOT-22-Gesamtscore im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 zeigen die mittlere Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22 um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 117/144<br>(81,2) | 63/147<br>(42,9) | <b>0,527 (0,103)</b><br>[0,431; 0,646];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,151 (0,285)</b><br>[0,086; 0,264] | <b>-0,384 (0,052)</b><br>[-0,486; -0,282] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 142/205<br>(69)   | 90/198<br>(45)   | <b>0,660 (NA)</b><br>[0,540; 0,790];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,350 (NA)</b><br>[0,230; 0,540]    | <b>-0,240 (NA)</b><br>[-0,330; -0,130]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-82).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 81,2% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 42,9% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,527 [0,431; 0,646],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt SNOT-22 Gesamtscore für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22 Gesamtscores um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                            |                                               |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                      | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 117/144<br>(81,2) | 74/147<br>(50,3) | <b>0,620 (0,091)</b><br><b>[0,518; 0,741];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,205 (0,283)</b><br><b>[0,118; 0,358]</b> | <b>-0,309 (0,053)</b><br><b>[-0,412; -0,206]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 157/205<br>(77)   | 122/198<br>(62)  | <b>0,80 (NA)</b><br><b>[0,69; 0,93];</b><br><b>0,001</b>            | NA                                            | NA                                               |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                   |                  |                                                                     |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-83).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 81,2% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 50,3% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,620 [0,518; 0,741],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mepolizumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-83).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Veränderung des SNOT-22 Gesamtscores zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo                                | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab           |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>           | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>     | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                   |                                                               |                                           |
| <b>-34,304 (4,312)</b><br>[-42,756; -25,852];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>-17,940 (3,696)</b><br>[-25,190; -10,700];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-16,364 (5,680)</b><br>[-27,496; -5,232];<br><b>0,0040</b> | -0,389 (0,158)<br>[-0,698; -0,079]        |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g&lt;0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                   |                                                               |                                           |

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                     | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo                       | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo                       | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>                   | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup>           |
| <b>Verbesserung des SNOT-22 Gesamtscores um <math>\geq 15\%</math> in Woche 52</b> |                                                              |                                                             |                                                        |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                      | <b>0,527 (0,103)</b><br>[0,431; 0,646];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,660 (0,097)</b><br>[0,540; 0,790];<br><b>&lt;0,001</b> | 0,799 (0,142)<br>[0,605; 1,055];<br>0,1138             |

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>0,620 (0,091)</b><br><b>[0,518; 0,741];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                      | <b>0,800 (0,076)</b><br><b>[0,690; 0,930];</b><br><b>&lt;0,001</b>                    | <b>0,774 (0,119)</b><br><b>[0,614; 0,978];</b><br><b>0,0314</b>                                            |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### **Ergebnisse zu den Effekten**

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung des SNOT-22 Gesamtscores zur Baseline in Woche 52 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -16,364 [-27,496; -5,232],  $p < 0,004$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,389 [-0,698; -0,079]) (Tabelle 4-84).

Auch für den SNOT-22-Gesamtscore hinsichtlich der Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (RR [95%-KI]: 0,774 [0,614; 0,978],  $p = 0,0314$ ). Unter der Verwendung von Estimand 1 (ohne Ersetzung) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (Tabelle 4-85).

### **Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung**

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.



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.

#### 4.3.2.1.3.2.3 Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) – 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 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

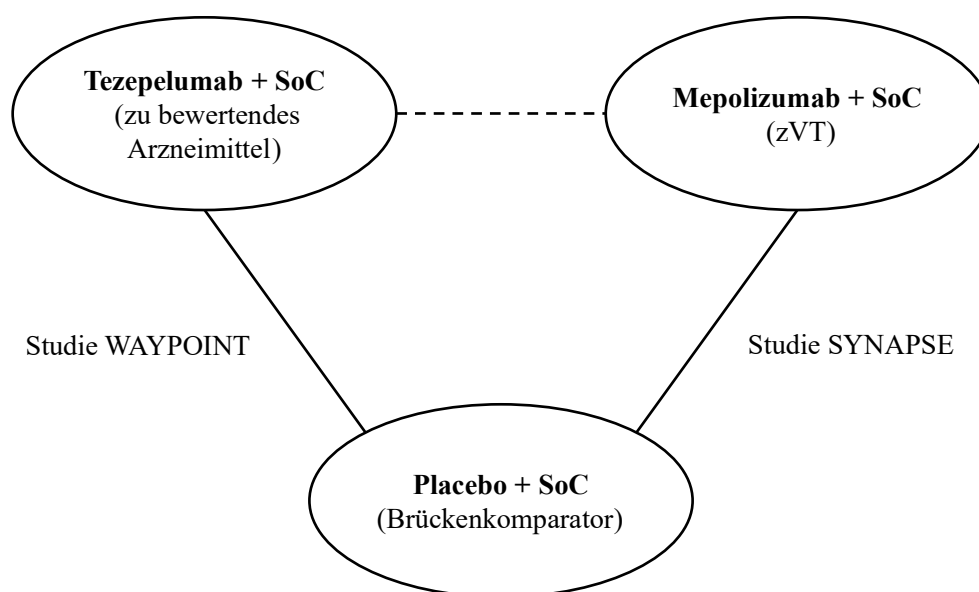


Abbildung 4-22: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie)

| Studie                     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT                   | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Durchführung einer NP-Operation und/oder der Einsatz einer SCS-Therapie nach Randomisierung der Patient:innen wurde in der Studie WAYPOINT als Notfalltherapie erfasst.</p> <p>Als NP-Operation wurde jeglicher Eingriff mit Instrumenten, der zu einer Inzision und Entfernung von Gewebe führt (z.B. Polypektomie oder endoskopische Nasennebenhöhlenoperation), gewertet.</p> <p>Eine SCS-Therapie als Notfallmedikation gegen NP oder aus einem anderen Grund war definiert als Behandlung mit SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen oder einer einzelnen Depotinjektionsdosis.</p> <p>Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Einsatz von Notfalltherapien wurde während der gesamten Studiendauer inkl. der Follow-Up-Phase erhoben.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| SYNAPSE                    | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Notfalltherapie ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Einsatz von Notfalltherapien wurde während der gesamten Studiendauer inkl. der Follow-Up-Phase erhoben.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| WAYPOINT<br>und<br>SYNAPSE | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Notfalltherapie ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum Einsatz von Notfalltherapien dargestellt (analog Mepolizumab-Dossier):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NP-Operation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur ersten NP-Operation (tatsächliches Datum der Operation) in Woche 52</li> </ul> </li> <li>• SCS-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur ersten SCS-Therapie in Woche 52</li> <li>○ Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 1</math> SCS-Therapie</li> </ul> </li> <li>• NP-Operation oder SCS-Therapie (supportive Darstellung) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur ersten NP-Operation (tatsächliches Datum der Operation) oder SCS-Therapie in Woche 52</li> </ul> </li> </ul> <p>Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, um die Konvergenz des Modells sicherzustellen. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten hingegen in beiden Studienarmen Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen auf, sodass ausschließlich tatsächliche NP-Operationen herangezogen wurden.</p> <p>Die Jahresrate an NP-Operationen (Rate Ratio) kann für die Studie WAYPOINT und den indirekten Vergleich nicht dargestellt werden, da das für die Studie SYNAPSE verwendete Modell auch unter Berücksichtigung der einzigen Entscheidung zur Operation als Ereignis im Tezepelumab-Arm für die Studie WAYPOINT nicht konvergierte.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) wird als niedrig eingestuft.

## SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) wurde als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT)

| Studie<br>Endpunkte                     | Intervention   |                                          |                                          | Placebo          |                                          |                                          | Intervention<br>vs. Placebo                          |
|-----------------------------------------|----------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                         | n/N<br>(%)     | KM-<br>Schätzer<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | Mediane<br>Zeit<br>[95%-KI] <sup>b</sup> | n/N<br>(%)       | KM-<br>Schätzer<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | Mediane<br>Zeit<br>[95%-KI] <sup>b</sup> | HR<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>               |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>           |                |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation</b> |                |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                         | 1/144<br>(0,7) | 0,7<br>[0,0; 2,0]                        | NE<br>[NE; NE]                           | 20/147<br>(13,6) | 14,7<br>[8,5; 20,5]                      | NE<br>[NE; NE]                           | <b>0,04</b><br><b>[0,01; 0,33];</b><br><b>0,0024</b> |
| <b>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie</b> |                |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                         | 2/144<br>(1,4) | 1,4<br>[0,0; 3,3]                        | NE<br>[NE; NE]                           | 24/147<br>(16,3) | 17,3<br>[10,7;<br>23,4]                  | NE<br>[NE; NE]                           | <b>0,05</b><br><b>[0,01; 0,38];</b><br><b>0,0036</b> |

| Studie<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention     |                                          |                                          | Placebo          |                                          |                                          | Intervention<br>vs. Placebo                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N<br>(%)       | KM-<br>Schätzer<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | Mediane<br>Zeit<br>[95%-KI] <sup>b</sup> | n/N<br>(%)       | KM-<br>Schätzer<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | Mediane<br>Zeit<br>[95%-KI] <sup>b</sup> | HR<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>               |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2/144<br>(1,4)   | 1,4<br>[0,0; 3,3]                        | NE<br>[NE; NE]                           | 37/147<br>(25,2) | 26,8<br>[19,0;<br>33,9]                  | NE<br>[NE; NE]                           | <b>0,02</b><br><b>[0,00; 0,16];</b><br><b>0,0002</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18/206<br>(9,0)  | 9,2<br>[5,9; 14,2]                       | NA<br>[NA; NA]                           | 46/201<br>(23,0) | 23,6<br>[18,3;<br>30,3]                  | NA<br>[NA; NA]                           | <b>0,43</b><br><b>[0,25; 0,76];</b><br><b>0,0030</b> |
| <b>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 51/206<br>(25,0) | 25,4<br>[20,0;<br>32,1]                  | NA<br>[NA; NA]                           | 74/201<br>(37,0) | 37,5<br>[31,1;<br>44,6]                  | NA<br>[NA; NA]                           | <b>0,69</b><br><b>[0,48; 0,98];</b><br><b>0,0390</b> |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 56/206<br>(27,0) | 27,9<br>[22,2;<br>34,7]                  | NA<br>[NA; NA]                           | 84/201<br>(42,0) | 42,6<br>[36,0;<br>49,8]                  | NA<br>[NA; NA]                           | 0,71<br>[0,50; 1,00];<br>0,0500                      |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Der Anteil an Patient:innen mit Ereignis bis zu Woche 52 wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>b: Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (in Wochen) und das 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>c: Das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2 für die Studie WAYPOINT bzw. VAS nasale Obstruktion für die Studie SYNAPSE), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder &gt;2)/OCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, &gt;1) als Kovariaten berechnet. Im Falle keiner tatsächlichen NP-Operation im Tezepelumab-Arm wurde das Entscheidungsdatum ersatzweise herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                  |                                          |                                          |                  |                                          |                                          |                                                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) in allen Kategorien ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-89).

Im Tezepelumab-Arm traten bis zu Woche 52 NP-Operationen bei 0,7% der Patient:innen im Vergleich zu 13,6% im Placebo-Arm auf. Die mediane Zeit bis zur NP-Operation oder SCS-Therapie unter Behandlung mit Tezepelumab bzw. Placebo konnte nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,33],  $p = 0,0024$ ).

Im Tezepelumab-Arm traten bis zu Woche 52 SCS-Therapien bei 1,4% der Patient:innen im Vergleich zu 16,3% im Placebo-Arm auf. Die mediane Zeit bis zur SCS-Therapie unter Behandlung mit Tezepelumab bzw. Placebo konnte nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,38],  $p = 0,0036$ ).

Im Tezepelumab-Arm traten bis zu Woche 52 NP-Operationen oder SCS-Therapien bei 1,4% der Patient:innen im Vergleich zu 25,2% im Placebo-Arm auf. Die mediane Zeit bis zur NP-Operation oder SCS-Therapie unter Behandlung mit Tezepelumab bzw. Placebo konnte nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,16],  $p = 0,0002$ ).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und für die Zeit bis zur ersten NP-Operation zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-89).

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind für die Studie WAYPOINT in Abbildung 4-23, bis Abbildung 4-25 sowie für die Studie SYNAPSE in Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-28 gezeigt.

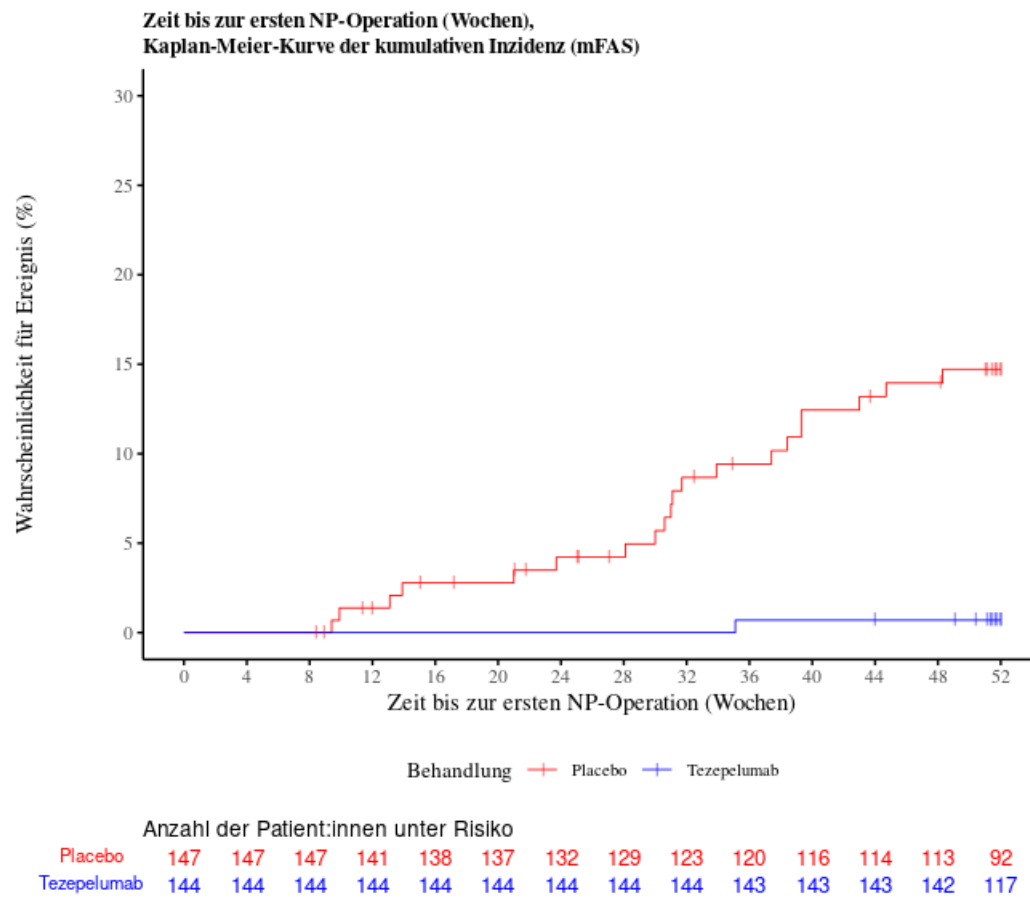


Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten NP-Operation (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

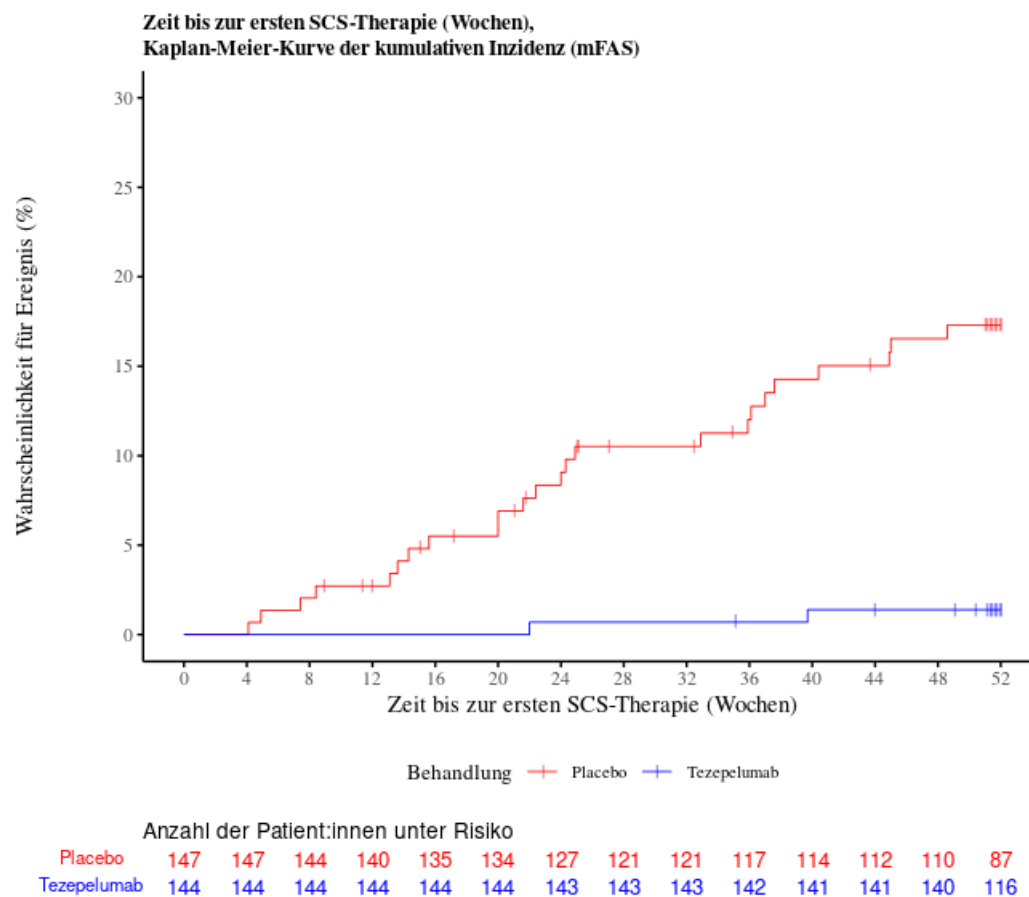


Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)



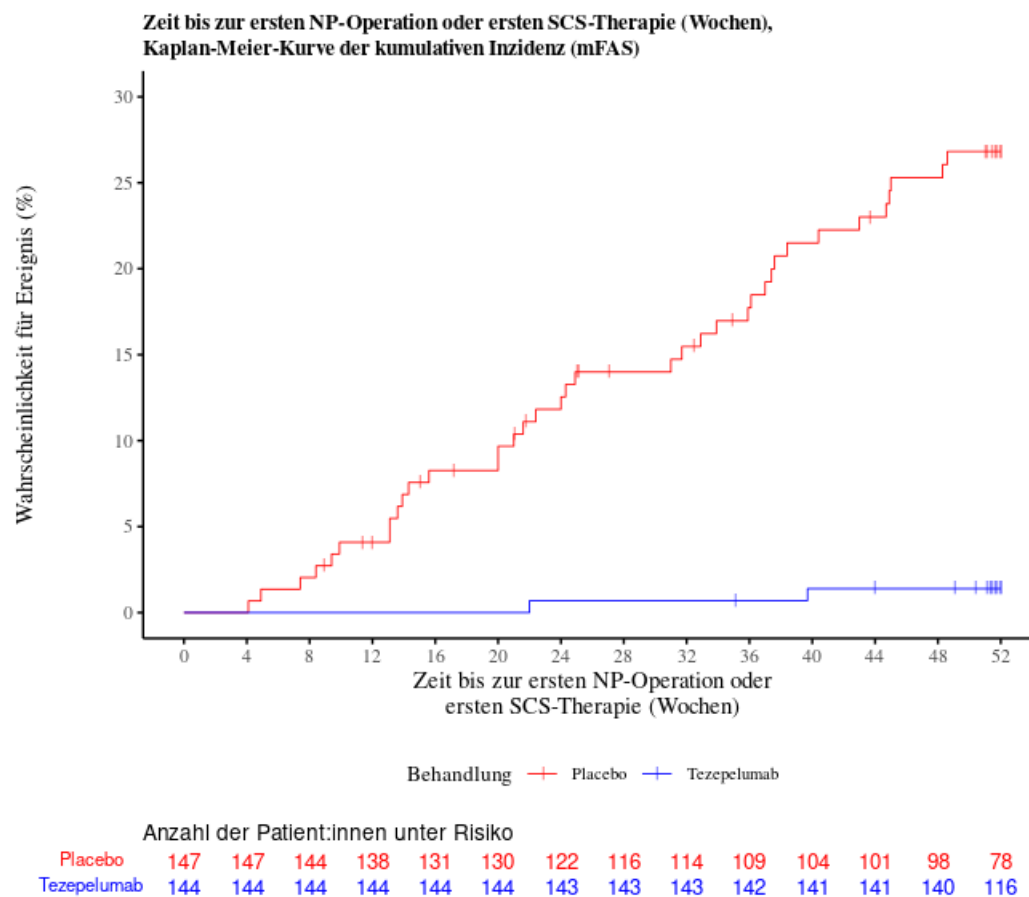


Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie WAYPOINT (mFAS)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

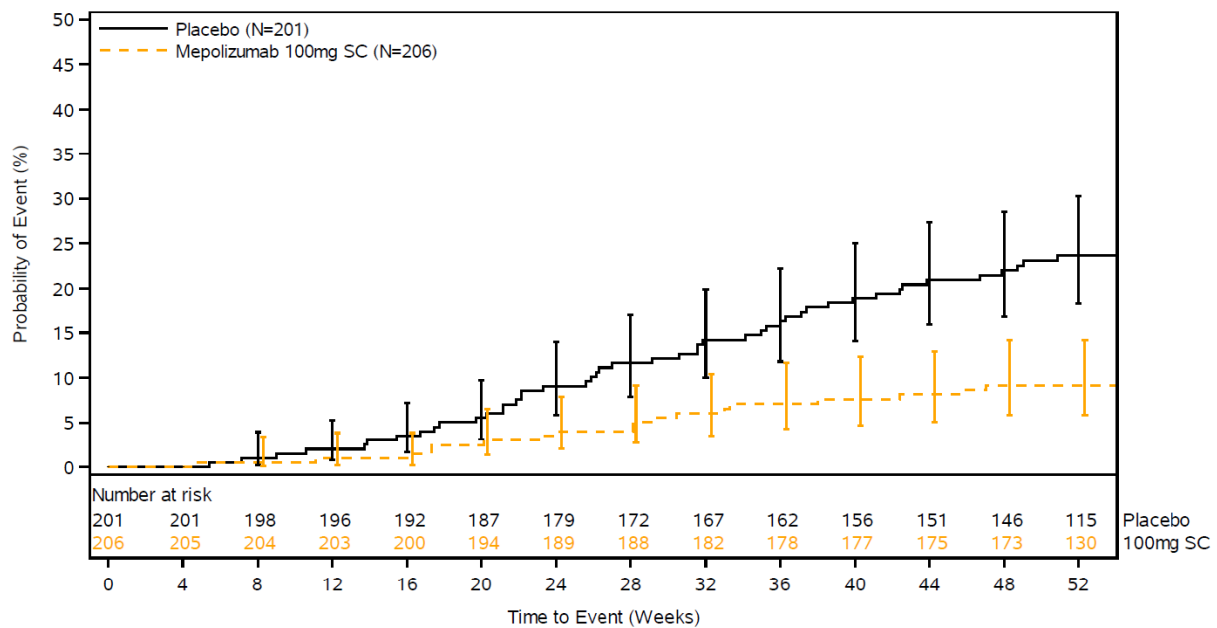


Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten NP-Operation (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

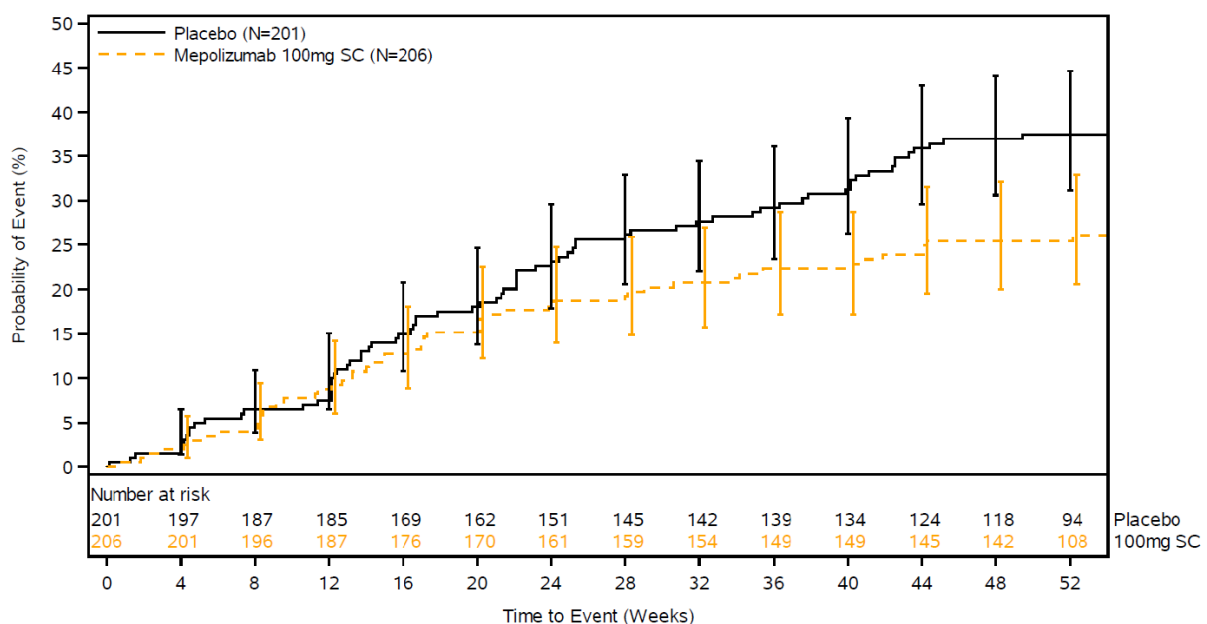


Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

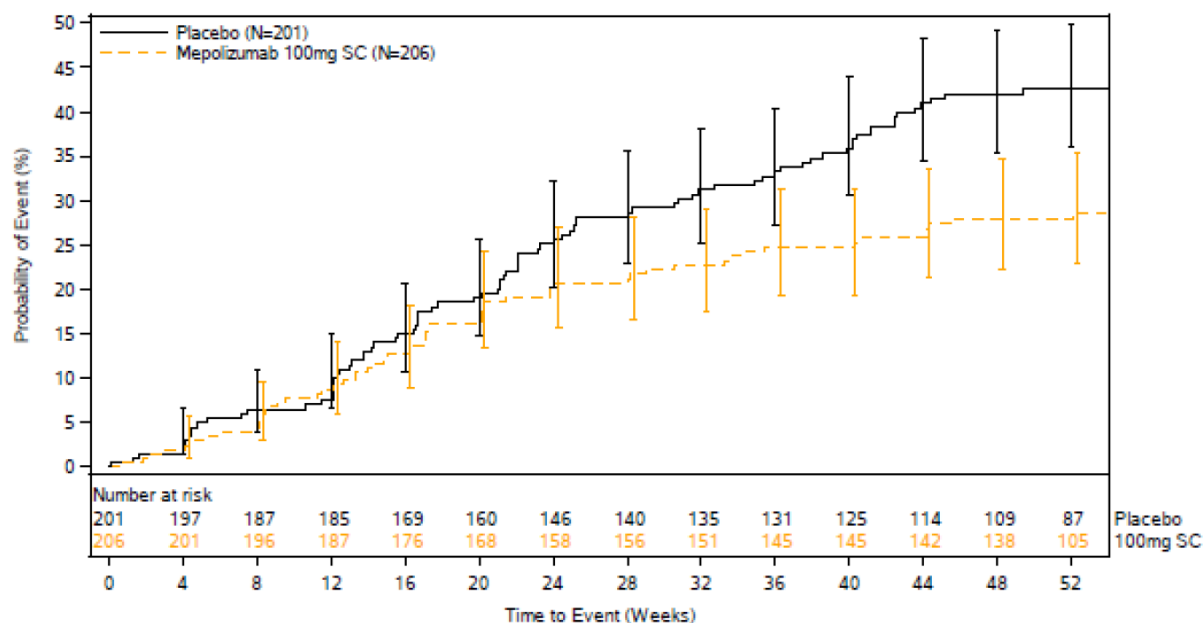


Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie (Wochen), Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz – Studie SYNAPSE (ITT)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                     | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                          |                                        |                                           |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                      | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                    | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                          |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 1</math> SCS-Therapie</b> |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                             | 2/144<br>(1,4)   | 24/147<br>(16,3) | <b>0,085 (0,727)</b><br>[0,020; 0,353];<br>0,0007 | <b>0,040 (1,059)</b><br>[0,005; 0,318] | <b>-0,149 (0,032)</b><br>[-0,212; -0,087] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                             |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 1</math> SCS-Therapie</b> |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                             | 52/206<br>(25,0) | 74/201<br>(37,0) | <b>0,690 (NA)</b><br>[0,500; 0,950];<br>0,014     | <b>0,580 (NA)</b><br>[0,360; 0,920]    | <b>-0,120 (NA)</b><br>[-0,210; -0,020]    |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl der OCS-Behandlungen für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1,&gt;1) berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Anstatt des Terms NCS zur Baseline wurde die VAS nasale Obstruktion verwendet. Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |              |            |                                |                     |                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für den Endpunkt Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-90).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erhielten 1,4% der Patient:innen  $\geq 1$  SCS-Therapie in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 16,3% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,085 [0,020; 0,353],  $p = 0,0007$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab (Tabelle 4-90).

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.

### Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo                                    | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo            | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| HR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                            | HR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | HR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>       |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation bis Woche 52</b>                   |                                               |                                                     |
| 0,044 (1,027)<br>[0,006; 0,331];<br>0,0024                             | 0,430 (0,284)<br>[0,250; 0,760];<br>0,0030    | 0,103 (1,065)<br>[0,013; 0,831];<br>0,0328          |
| <b>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie bis Woche 52</b>                   |                                               |                                                     |
| 0,051 (1,025)<br>[0,007; 0,378];<br>0,0036                             | 0,690 (0,182)<br>[0,480; 0,980];<br>0,0390    | 0,074 (1,041)<br>[0,010; 0,565];<br>0,0121          |
| <b>Zeit bis zur ersten NP-Operation oder SCS-Therapie bis Woche 52</b> |                                               |                                                     |
| 0,022 (1,015)<br>[0,003; 0,160];<br>0,0002                             | 0,710 (0,177)<br>[0,500; 1,000];<br>0,0500    | 0,031 (1,030)<br>[0,004; 0,233];<br>0,0007          |

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b>                  | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>HR (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>HR (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a,b</sup></b> | <b>HR (SE)</b><br><b>[95% KI];</b><br><b>p-Wert<sup>a,c</sup></b> |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2 für die Studie WAYPOINT bzw. VAS nasale Obstruktion für die Studie SYNAPSE), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder &gt;2)/OCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, &gt;1) als Kovariaten berechnet. Im Falle keiner tatsächlichen NP-Operation im Tezepelumab-Arm wurde das Entscheidungsdatum ersatzweise herangezogen. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein HR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Anstatt des Terms NCS zur Baseline wurde die VAS nasale Obstruktion verwendet.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein HR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                   |                                                                   |

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie aus RCT für indirekte Vergleiche – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs. Placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>SYNAPSE</b><br><b>Mepolizumab vs. Placebo</b> | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs. Mepolizumab</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>RR (SE) [95% KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>RR (SE) [95% KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>    | <b>RR (SE) [95% KI]; p-Wert<sup>a,c</sup></b>                     |
| <b>Anteil der Patient:innen mit <math>\geq 1</math> SCS-Therapie bis Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                   |
| <b>0,085 (0,727)</b><br><b>[0,020; 0,353];</b><br><b>0,0007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,690 (0,164)<br>[0,500; 0,950];<br>NA           | <b>0,123 (0,745)</b><br><b>[0,029; 0,531];</b><br><b>0,0049</b>   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionmodells mit den Termen Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2 für die Studie WAYPOINT bzw. VAS nasale Obstruktion für die Studie SYNAPSE), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl der OCS-Behandlungen für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1, &gt;1) berechnet. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Anstatt des Terms NCS zur Baseline wurde die VAS nasale Obstruktion verwendet. Das 95% KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Für den indirekten Vergleich wurde kein p-Wert berechnet.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                  |                                                                   |

***Ergebnisse zu den Effekten***

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Überlebensanalyse von Notfallmedikation bis Woche 52 statistisch signifikante Unterschiede. Bei der Zeit bis zur ersten NP-Operation bis Woche 52 (RR [95%-KI]: 0,103 [0,013; 0,831],  $p = 0,0328$ ), bei der Zeit bis zur ersten SCS-Therapie (RR [95%-KI]: 0,074 [0,010; 0,565],  $p = 0,0121$ ) und bei der Zeit bis zur ersten NP-Operation oder SCS-Therapie (RR [95%-KI]: 0,031 [0,004; 0,233],  $p = 0,0007$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab (Tabelle 4-91).

Für den Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie bis Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,123 [0,029; 0,531],  $p = 0,0049$ ) (Tabelle 4-92).

***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

#### 4.3.2.1.3.2.4 WPAI – 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 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

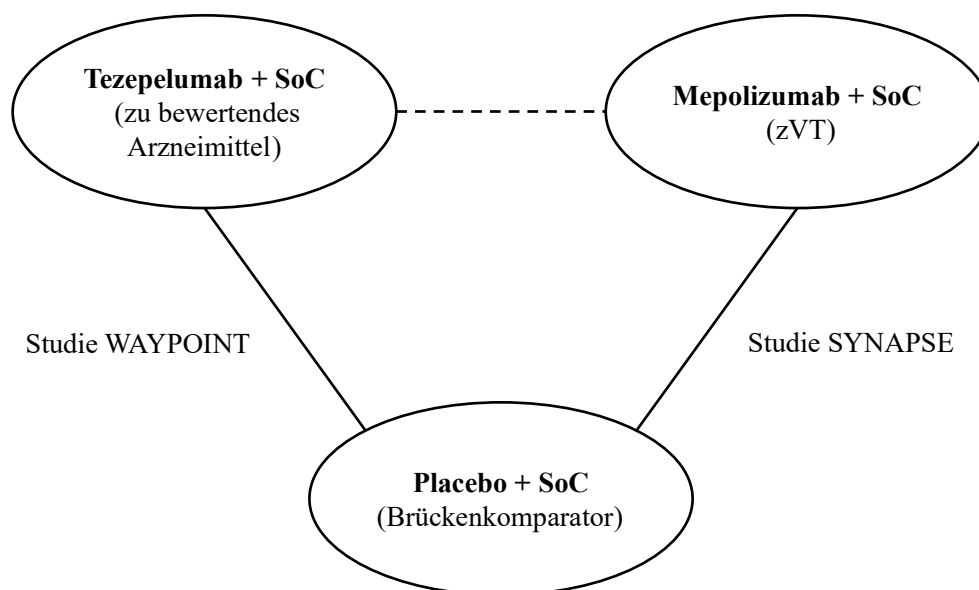


Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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



Tabelle 4-94: Operationalisierung von WPAI

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Der WPAI ist ein patientenberichteter Fragebogen, anhand dessen Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität sowie täglicher Aktivitäten innerhalb der letzten Woche erhoben werden. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben, wobei eine höhere Prozentzahl einer stärkeren Einschränkung und niedrigeren Produktivität entspricht. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte im elektronischen Tagebuch durch die Patient:innen zu Woche 0 (Randomisierung), 24 und 52 (EOT).</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| SYNAPSE                                                                 | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des WPAI war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der WPAI – Allgemeine Gesundheit wurde von den Teilnehmer:innen im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| WAYPOINT und SYNAPSE                                                    | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum WPAI dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline in Woche 52</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes WPAI wird als niedrig eingestuft.

### SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der WPAI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes WPAI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervention      |                                             | Placebo           |                                             | Intervention vs. Placebo                                          |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                      | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                      | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                     | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]        |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                             |                   |                                             |                                                                   |                                      |
| <b>Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                             |                   |                                             |                                                                   |                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 129/144<br>(89,6) | -22,324<br>(2,137)<br>[-26,532;<br>-18,116] | 113/147<br>(76,9) | -16,736<br>(2,361)<br>[-21,384;<br>-12,089] | <b>-5,588 (2,752)</b><br><b>[-10,982;<br/>-0,194];<br/>0,0434</b> | -0,226 (0,129)<br>[-0,479;<br>0,027] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                             |                   |                                             |                                                                   |                                      |
| <b>Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                             |                   |                                             |                                                                   |                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | NA/206<br>(NA)    | -33,100<br>(1,740)<br>[NA; NA]              | NA/201<br>(NA)    | -25,300<br>(1,770)<br>[NA; NA]              | <b>-7,800 (NA)</b><br><b>[-12,670;<br/>-2,930];<br/>0,0020</b>    | -0,330 (NA)<br>[-0,540;<br>-0,120]   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                                             |                   |                                             |                                                                   |                                      |

Für die Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) in Woche 52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -5,588 [-10,982; -0,194],  $p = 0,0434$ ; Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,226 [-0,479; 0,027]) (Tabelle 4-96).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-96).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 52 sind Tabelle 4-97 zu entnehmen.

Tabelle 4-97: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                                                             | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                                                                                       | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                                                         |                |                            |                |                            |
| <b>WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten</b>                                                                  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                              | 143/144 (99,3) | 43,36 (22,89)              | 146/147 (99,3) | 41,30 (26,76)              |
| Woche 52                                                                                                              | 129/144 (89,6) | 19,61 (22,58)              | 113/147 (76,9) | 23,89 (23,88)              |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                          |                |                            |                |                            |
| <b>WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten</b>                                                                  |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                              | 204/206 (NA)   | 53,4 (27,99)               | 198/201 (NA)   | 53,2 (29,07)               |
| Woche 52                                                                                                              | NA/206 (NA)    | 19,2 (24,09)               | NA/201 (NA)    | 27,1 (28,14)               |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                          |                |                            |                |                            |
| Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) berechnet. |                |                            |                |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                               |                |                            |                |                            |
| Quelle: (62, 64)                                                                                                      |                |                            |                |                            |

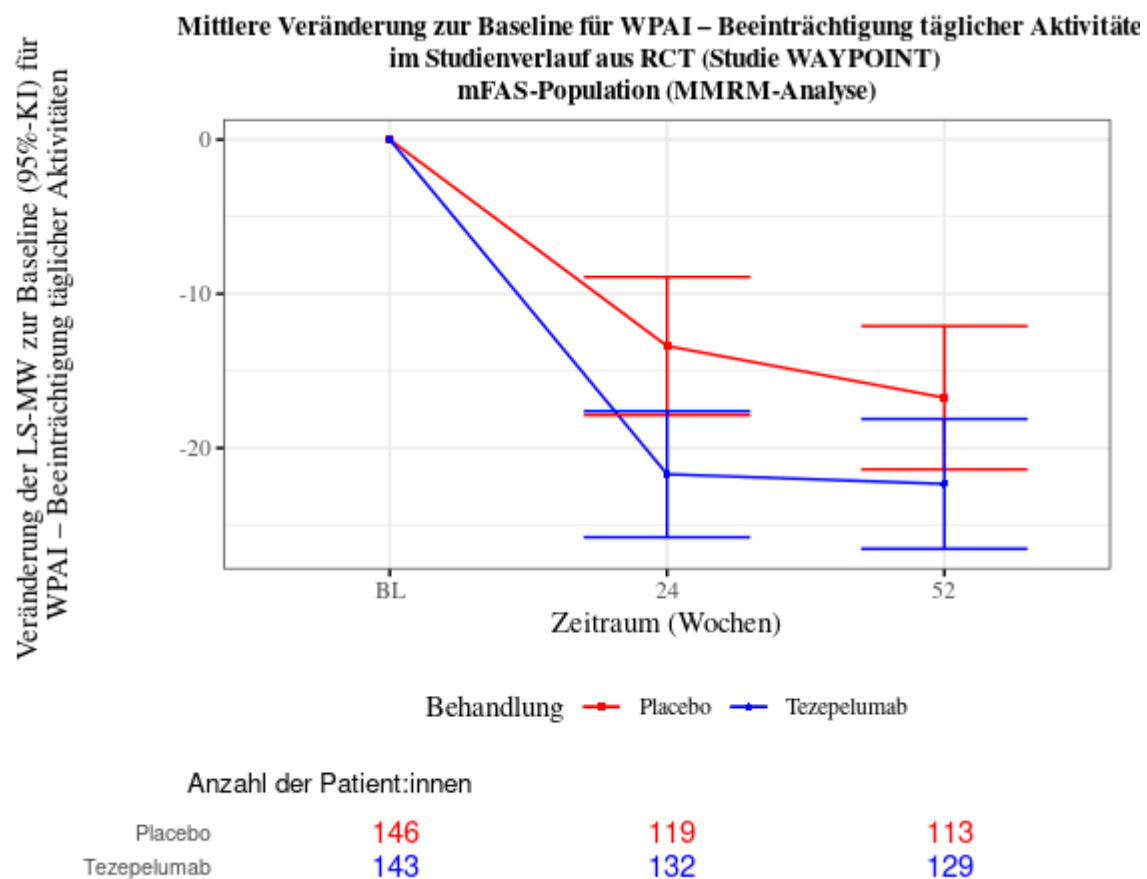


Abbildung 4-30 Mittlere Veränderung zur Baseline für WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

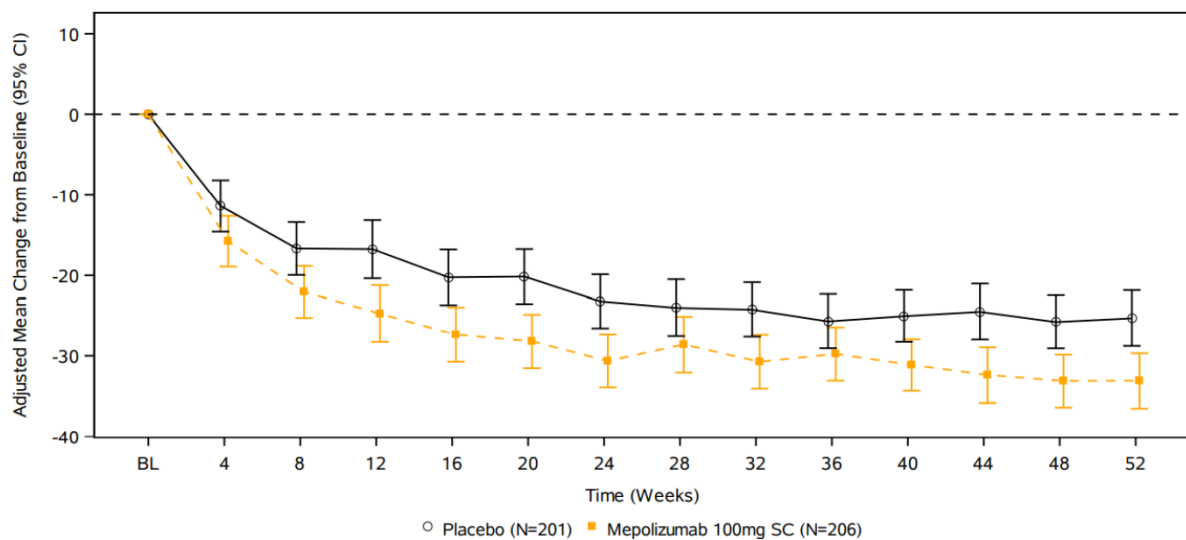


Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung zur Baseline für WPAI – Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31 zeigen die mittlere Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

*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.*

### Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Veränderung des WPAI - Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten zur Baseline – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo                      | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab       |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         |                                                           |                                           |
| -5,588 (2,752)<br>[-10,982; -0,194];<br>0,0434                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -7,800 (2,485)<br>[-12,670; -2,930];<br>0,0020          | 2,212 (3,708)<br>[-5,056; 9,479];<br>0,5508               | 0,104 (0,168)<br>[-0,225; 0,433]          |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g &lt; 0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                         |                                                           |                                           |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) in Woche 52 keinen statistisch signifikanten, oder klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-98).

### Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

**4.3.2.1.3.2.5 ACQ-5– 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 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



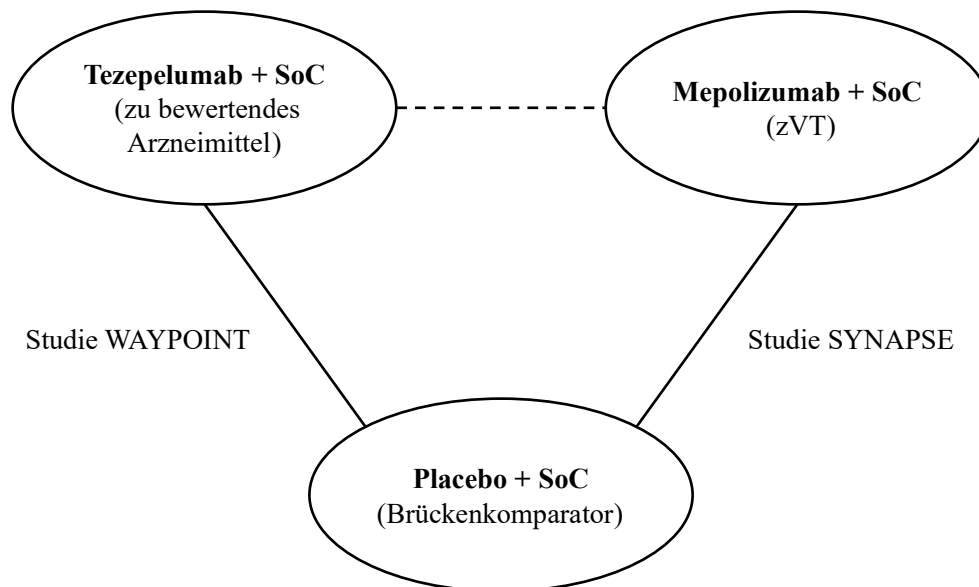


Abbildung 4-32: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von ACQ-5

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Fragebögen ACQ-5 und ACQ-6 werden zur patientenberichteten Bewertung der Asthmasymptome eingesetzt. Während der ACQ-5 ausschließlich die fünf Fragen zu den Symptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot und Keuchen) umfasst, wird mit dem ACQ-6 zusätzlich die Einnahme von kurz wirksamen Beta-Agonisten erfasst.</p> <p>In der Studie WAYPOINT wurde a priori der ACQ-6 als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Patient:innen bewerteten die Asthmakontrolle der vergangenen Woche auf einer Skala von 0 (vollständig kontrolliert) bis 6 (stark unkontrolliert). Der Gesamtscore entspricht dem gleichgewichteten Mittelwert aller sechs Fragen. Ein Wert <math>\leq 0,75</math> entspricht einer guten Asthmakontrolle, Werte zwischen 0,75 und <math>&lt;1,5</math> einer teilweisen Asthmakontrolle und Werte <math>\geq 1,5</math> einer unzureichenden Asthmakontrolle (Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des ACQ-6 erfolgte nur für Patient:innen mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline sowie zu den Visiten in Woche 24, Woche 52 (EOT) und während des Follow-Up (Woche 64 und Woche 76).</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS-Komorbiditäten, das alle Patient:innen des mFAS mit komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline einschließt.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SYNAPSE                                                                 | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des ACQ war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch mit der Ausnahme, dass in der Studie SYNAPSE die Version ACQ-5 erhoben wurde. Die Erhebung des ACQ-5 erfolgte bei Patient:innen mit Asthma-Komorbidität (Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der ACQ-5 wurde von dem/der Patient:in mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis Woche 52 oder vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT-Komorbiditäten, das alle Patient:innen des ITT mit komorbidem Asthma umfasst.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| WAYPOINT und SYNAPSE                                                    | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Die Auswertung der Studie WAYPOINT wurde an die Studie SYNAPSE angeglichen, sodass im vorliegenden Dossier der patientenrelevante ACQ-5 dargestellt wird. Folglich wurden nur die fünf Symptomskalen, jedoch nicht die Frage zur Einnahme von kurz wirksamen Beta-Agonisten für die Analyse herangezogen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum ACQ-5 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des ACQ-5 um <math>\geq 0,9</math> Punkte (15%) in Woche 52</li> </ul>                                                                                          |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

*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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS-Komorbiditäten beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ACQ-5 wird als niedrig eingestuft.

### SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der ACQ-5 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT.

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ACQ-5 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention    |                                       | Placebo         |                                    | Intervention vs. Placebo                                                   |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)      | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]             | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                              | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                        |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                                       |                 |                                    |                                                                            |                                                      |
| <b>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                                       |                 |                                    |                                                                            |                                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 84/89<br>(94,4) | -1,219 (0,263)<br>[-1,738;<br>-0,700] | 70/93<br>(75,3) | 0,808 (0,252)<br>[0,311;<br>1,305] | <b>-2,027 (0,311)</b><br><b>[-2,635;<br/>-1,418];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,833 (0,157)</b><br><b>[-1,140;<br/>-0,526]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                                       |                 |                                    |                                                                            |                                                      |
| <b>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                                       |                 |                                    |                                                                            |                                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NA/140<br>(NA)  | -0,380 (0,196)<br>[NA; NA]            | NA/149<br>(NA)  | 0,540 (0,192)<br>[NA; NA]          | <b>-0,920 (NA)</b><br><b>[-1,460;<br/>-0,380];</b><br><b>&lt;0,001</b>     | -0,400 (NA)<br>[-0,630;<br>-0,160]                   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                 |                                       |                 |                                    |                                                                            |                                                      |

Für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -2,027 [-2,635; -1,418],  $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,833 [-1,140; -0,526]) (Tabelle 4-102).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung des ACQ-5 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-102).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 52 sind Tabelle 4-103 zu entnehmen.

Tabelle 4-103: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für ACQ-5 aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                                                            | Intervention |                            | Placebo      |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
|                                                                                                                      | n/N (%)      | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)      | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                                                        |              |                            |              |                            |
| <b>ACQ-5</b>                                                                                                         |              |                            |              |                            |
| Baseline                                                                                                             | 86/89 (96,6) | 1,91 (1,28)                | 91/93 (97,8) | 1,93 (1,28)                |
| Woche 52                                                                                                             | 84/89 (94,4) | 0,83 (1,20)                | 70/93 (75,3) | 2,71 (2,48)                |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                         |              |                            |              |                            |
| <b>ACQ-5</b>                                                                                                         |              |                            |              |                            |
| Baseline                                                                                                             | 138/140 (NA) | 2,38 (1,356)               | 144/149 (NA) | 2,15 (1,364)               |
| Woche 52                                                                                                             | NA/140 (NA)  | 1,19 (1,207)               | NA/149 (NA)  | 1,74 (1,419)               |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                         |              |                            |              |                            |
| Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet. |              |                            |              |                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                              |              |                            |              |                            |
| Quelle: (62, 64)                                                                                                     |              |                            |              |                            |

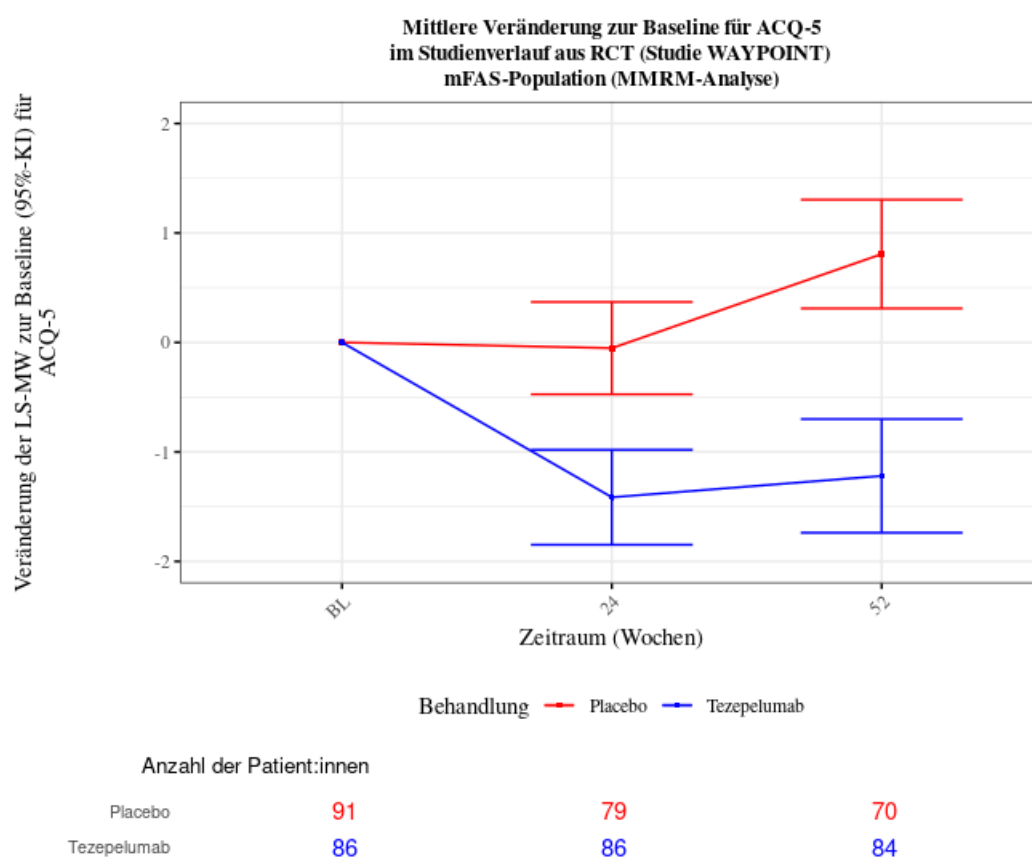


Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung zur Baseline für ACQ-5 im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS-Komorbiditäten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

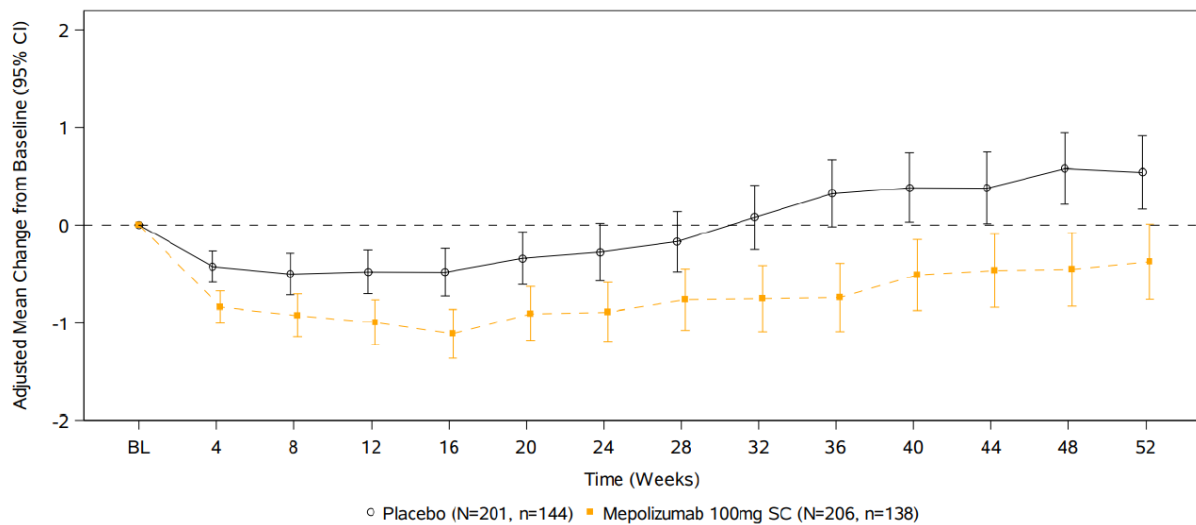


Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung zur Baseline für ACQ-5 im Studienverlauf aus RCT (Studie SYNAPSE) – ITT-Komorbiditäten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8)

Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34 zeigen die mittlere Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (62).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Verbesserung des ACQ-5 um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS-Komorbiditäten) und Studie SYNAPSE (ITT-Komorbiditäten) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention    | Placebo         | Intervention vs. Placebo                                        |                                               |                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)      | n/N<br>(%)      | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                  | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup>              | ARR (SE)<br>[95%-KI]                             |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                 |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung des ACQ-5 um <math>\geq 0,9</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                 |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 47/89<br>(52,8) | 26/93<br>(28,0) | <b>0,523 (0,193)</b><br><b>[0,358; 0,763];</b><br><b>0,0008</b> | <b>0,210 (0,390)</b><br><b>[0,098; 0,451]</b> | <b>-0,261 (0,072)</b><br><b>[-0,401; -0,120]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |                 |                                                                 |                                               |                                                  |
| <b>Verbesserung des ACQ-5 um <math>\geq 0,9</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                 |                                                                 |                                               |                                                  |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 64/138<br>(46)  | 43/144<br>(30)  | <b>0,640 (NA)</b><br><b>[0,460; 0,900];</b><br><b>0,005</b>     | <b>0,490 (NA)</b><br><b>[0,280; 0,850]</b>    | <b>-0,170 (NA)</b><br><b>[-0,280; -0,040]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                 |                 |                                                                 |                                               |                                                  |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt ACQ-5 für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-104).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 52,8% der Patient:innen eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 28,0% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,523 [0,358; 0,763],  $p = 0,0008$ ) (Tabelle 4-104).



In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den ACQ-5 für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Mepolizumab (Tabelle 4-104).

*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.*

### Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline - Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo                             | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab         |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>        | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>   | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                |                                                             |                                           |
| <b>-2,027 (0,311)</b><br>[-2,635; -1,418];<br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>-0,920 (0,276)</b><br>[-1,460; -0,380];<br><b>&lt;0,001</b> | <b>-1,107 (0,415)</b><br>[-1,920; -0,293];<br><b>0,0077</b> | -0,433 (0,197)<br>[-0,820; -0,046]        |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>a: Die LS-MW, $\Delta$ LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Eine $\Delta$ LS-MW<0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.<br>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.<br>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine $\Delta$ LS-MW und ein Hedges' g<0 einen Vorteil für Tezepelumab an. |                                                                |                                                             |                                           |

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                             | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo               | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>  | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW < 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo. |                                                         |                                                            |                                           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                |                                                         |                                                            |                                           |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                        |                                                         |                                                            |                                           |

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Verbesserung des ACQ-5 um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a,c</sup>   | RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a,b,d</sup>                  |
| <b>Verbesserung des ACQ-5 um <math>\geq 0,9</math> Punkte (15%) in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                            |
| <b>0,523 (0,193)</b><br><b>[0,358; 0,763];</b><br><b>0,0008</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,640 (0,171)<br>[0,460; 0,900];<br>NA    | 0,817 (0,258)<br>[0,493; 1,354];<br>0,4326                 |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                                                            |
| a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. |                                           |                                                            |
| b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR- Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.                                                                                                                                                                                                                         |                                           |                                                            |
| c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95% KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Für den indirekten Vergleich wurde kein p-Wert berechnet.                                                                                                                          |                                           |                                                            |
| d: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein $RR < 1$ begünstigt Tezepelumab.                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                                                            |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein $RR < 1$ Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.                                                                                                                                                                      |                                           |                                                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                           |                                                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                            |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52 einen statistisch signifikanten, aber klinisch nicht relevanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,107 [-1,920; -0,293],  $p = 0,0077$ ; Hedges' g [95%-KI]: -0,433 [-0,820; -0,046]) (Tabelle 4-105).

Für den den ACQ-5 hinsichtlich der Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (Tabelle 4-106).

***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

**4.3.2.1.3.2.6 Nasenpolypenscore (NPS) – 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 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

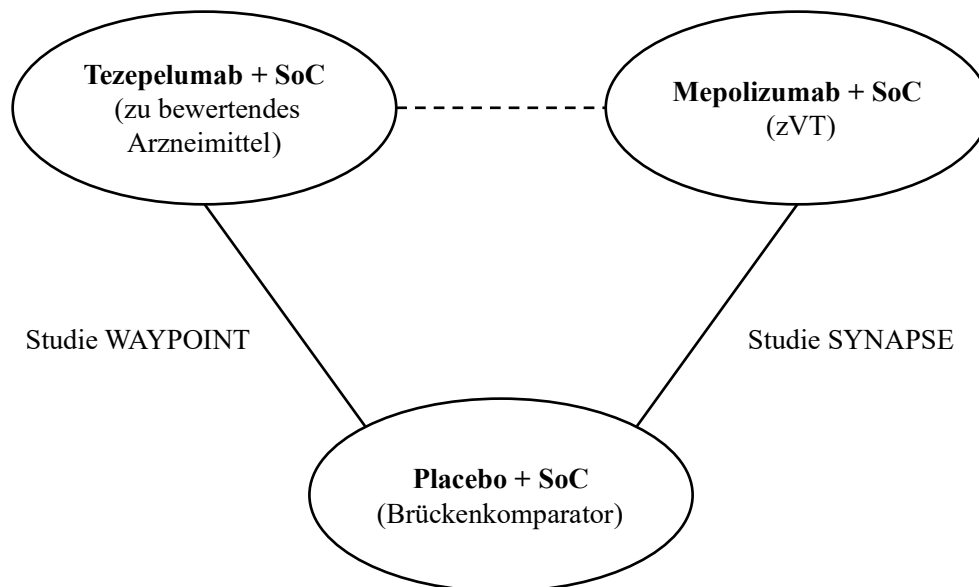


Abbildung 4-35: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von NPS

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Anhand des NPS wird die Polypengröße in den Nasenlöchern der CRSwNP-Patient:innen mittels Nasenendoskopie erfasst. Der Polypenscore kann für jedes Nasenloch einen Wert zwischen 0 und 4 annehmen (Tabelle 4-7), wobei sich der NPS aus der Summe der Polypenscores beider Nasenlöcher zusammensetzt und somit zwischen 0 und 8 liegen kann. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des NPS erfolgte in den Wochen 2 (Run-in, verwendet als Baseline), 4, 12, 24, 36, 52 (EOT) sowie während des Follow-up in den Wochen 64 und 76.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| SYNAPSE  | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Definition und Operationalisierung sind vergleichbar zur Studie WAYPOINT. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <u>Erhebung</u><br>Die Beurteilung mittels nasaler Endoskopie wird in dieser Studie an Visite 2 (Tag 0/Baseline) durchgeführt, dann zu den Visiten 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 und 14 (Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 und 48) während der Behandlung, Visite 15 (Woche 52/Ende der Behandlung), Visiten 16, 17, 18 (Wochen 60, 68 und 76) der Nachbeobachtungsphase oder des vorzeitigen Studienendes. Die Beurteilung sollte innerhalb eines 3-Tage Fensters vor Dosierung bei jeder Studienvisite erfolgen (außer Visite 2), durfte aber das im Protokoll definierte Zeitfenster von $\pm 7$ Tagen nicht überschreiten.<br><u>Analyseset</u><br>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.<br><u>Datenanalyse/Methodik</u><br>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben. |
| WAYPOINT und SYNAPSE                                                    | <u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u><br>Die Operationalisierung des NPS ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar.<br>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum NPS supportiv dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des NPS zur Baseline in Woche 52</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des NPS <math>\geq 1</math> Punkt in Woche 52</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

*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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NPS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**WAYPOINT**

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes NPS wird als niedrig eingestuft.

**SYNAPSE**

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der NPS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes NPS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des Nasenpolypen-Scores (NPS) zur Baseline aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mfAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention      |                                       | Placebo           |                                     | Intervention vs. Placebo                                                   |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]                | n/N<br>(%)        | LS-MW (SE)<br>[95%-KI]              | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                              | Hedges' g<br>(SE)<br>[95%-KI]                        |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                       |                   |                                     |                                                                            |                                                      |
| <b>Veränderung des NPS zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                     |                                                                            |                                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 133/144<br>(92,4) | -2,253 (0,186)<br>[-2,619;<br>-1,886] | 106/147<br>(72,1) | 0,151 (0,182)<br>[-0,207;<br>0,508] | <b>-2,403 (0,231)</b><br><b>[-2,857;<br/>-1,950];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | <b>-1,082 (0,126)</b><br><b>[-1,328;<br/>-0,835]</b> |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                       |                   |                                     |                                                                            |                                                      |
| <b>Veränderung des NPS zur Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                       |                   |                                     |                                                                            |                                                      |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NA/206<br>(NA)    | -0,600 (0,140)<br>[NA; NA]            | NA/201<br>(NA)    | 0,300 (0,140)<br>[NA; NA]           | <b>-0,900 (NA)</b><br><b>[-1,300;<br/>-0,510];</b><br><b>&lt;0,001</b>     | <b>-0,440 (NA)</b><br><b>[-0,640;<br/>-0,250]</b>    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MW&lt;0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                                       |                   |                                     |                                                                            |                                                      |

Für die Veränderung des NPS in Woche 52 zeigt sich in der Studie WAYPOINT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,686 [-2,598; -0,774], p = 0,0004; Hedges' g [95%-KI]: -0,648 [-1,038; -0,257]) (Tabelle 4-110).

Die Studie SYNAPSE zeigt für die Veränderung des NPS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab in Woche 52 (Tabelle 4-110).

Die Mittelwerte zur Baseline sowie zu Woche 52 sind Tabelle 4-111 zu entnehmen.

Tabelle 4-111: Mittelwerte zur Baseline und zu Woche 52 für den Nasenpolypen-Score (NPS) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                           | Intervention   |                            | Placebo        |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) | n/N (%)        | Werte zur Visite<br>MW(SD) |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                |                            |                |                            |
| <b>NPS (mit Reskalierung)</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                            | 143/144 (99,3) | 5,99 (1,21)                | 147/147 (100)  | 6,05 (1,24)                |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                            | 133/144 (92,4) | 3,71 (2,13)                | 106/147 (72,1) | 6,09 (1,91)                |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                        |                |                            |                |                            |
| <b>NPS</b>                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                            |                |                            |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                            | 206/206 (NA)   | 5,4 (1,17)                 | 201/201 (NA)   | 5,6 (1,41)                 |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                            | NA/206 (NA)    | 4,5 (1,85)                 | NA/201 (NA)    | 5,4 (1,85)                 |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>Hinweis: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden unter Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) berechnet.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (62, 64) |                |                            |                |                            |



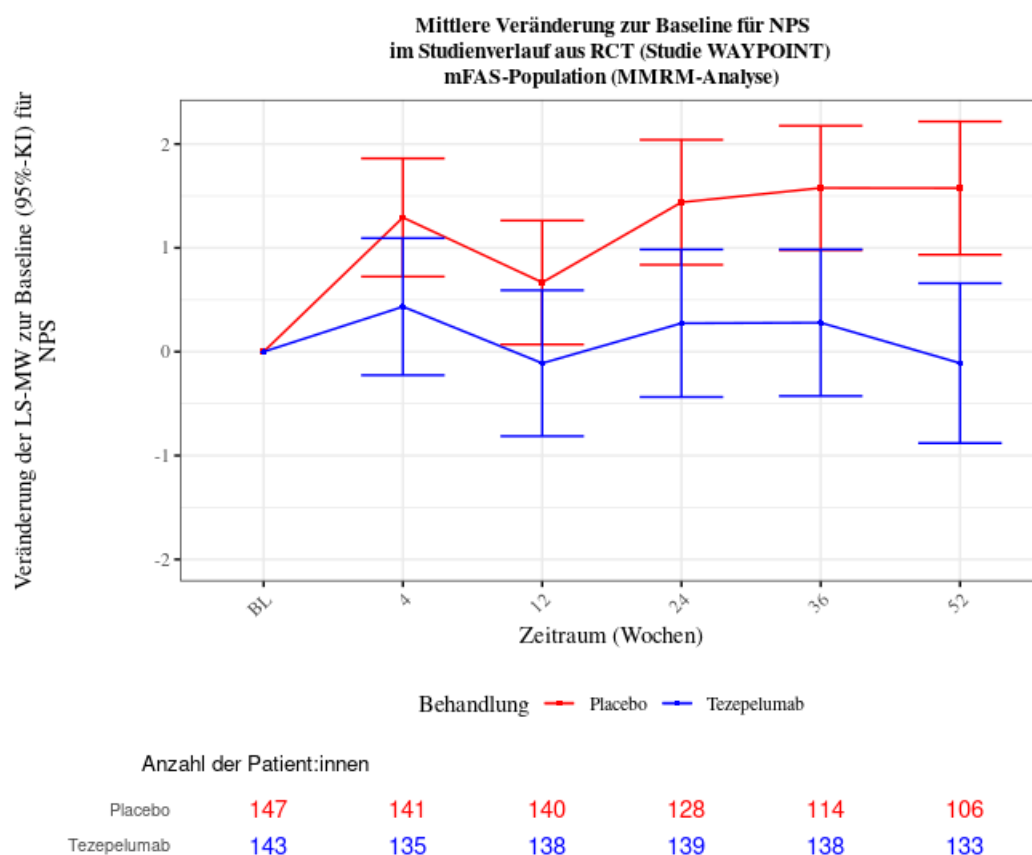


Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung zur Baseline für NPS im Studienverlauf aus RCT (Studie WAYPOINT) – mFAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (64)

Abbildung 4-36 zeigt die mittlere Veränderung des NPS im Vergleich zur Baseline in der Studie WAYPOINT. Für die Studie SYNAPSE lag keine vergleichbare grafische Darstellung vor (8).

Für die Studie WAYPOINT sind zusätzlich die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf sowie der Behandlungseffekt (LS-MW,  $\Delta$ LS-MW und Hedges' g) pro Visite tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt. Weiterhin sind für die Studie SYNAPSE die Mittelwerte und die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf im Anhang 4-G des Mepolizumab-Dossiers tabellarisch dargestellt (8, 62).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Verbesserung des NPS um  $\geq 1$  Punkt aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Intervention      | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                     |                                        |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                               | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NPS um <math>\geq 1</math> Punkt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 112/144<br>(77,8) | 53/147<br>(36,1) | <b>0,459 (0,118)</b><br>[0,364; 0,578];<br><b>&lt;0,0001</b> | <b>0,142 (0,276)</b><br>[0,083; 0,243] | <b>-0,423 (0,052)</b><br>[-0,526; -0,320] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des NPS um <math>\geq 1</math> Punkt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 104/206<br>(50)   | 57/201<br>(28)   | <b>0,560 (NA)</b><br>[0,420; 0,730];<br><b>&lt;0,001</b>     | <b>0,360 (NA)</b><br>[0,240; 0,550]    | <b>-0,220 (NA)</b><br>[-0,310; -0,120]    |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden ARR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                  |                                                              |                                        |                                           |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt NPS für die Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-112).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 77,8% eine Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 36,1% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,459 [0,364; 0,578],  $p < 0,0001$ ).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für den Endpunkt NPS für die Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mepolizumab (Tabelle 4-112).

*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.*

### Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Veränderung des Nasenpolypen-Scores (NPS) zur Baseline - Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo                      | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab       |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| <b>Veränderung des NPS zur Baseline in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                         |                                                           |                                           |
| -2,403 (0,231)<br>[-2,857; -1,950];<br><0,0001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -0,900 (0,202)<br>[-1,300; -0,510];<br><0,001           | -1,503 (0,307)<br>[-2,105; -0,902];<br><0,0001            | -0,642 (0,160)<br>[-0,956; -0,327]        |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>a: Die LS-MW, $\Delta$ LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten.<br>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht. |                                                         |                                                           |                                           |

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                       | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo               | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                          | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | $\Delta$ LS-MW (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,c</sup>  | Hedges' g (SE)<br>[95% KI] <sup>a,c</sup> |
| c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine $\Delta$ LS-MW und ein Hedges' g < 0 einen Vorteil für Tezepelumab an. |                                                         |                                                            |                                           |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. Eine $\Delta$ LS-MW < 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.           |                                                         |                                                            |                                           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                          |                                                         |                                                            |                                           |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                                  |                                                         |                                                            |                                           |

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Verbesserung des NPS um  $\geq 1$  Punkt – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>   | RR (SE) [95% KI]; p-Wert <sup>a,c</sup>                    |
| <b>Verbesserung des NPS um <math>\geq 1</math> Punkt in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                           |                                                            |
| <b>0,459 (0,118)</b><br><b>[0,364; 0,578];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,560 (0,141)<br>[0,420; 0,730];<br>NA    | 0,820 (0,184)<br>[0,572; 1,175];<br>0,2797                 |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                                                            |
| a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. |                                           |                                                            |
| b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95% KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Für den indirekten Vergleich wurde kein p-Wert berechnet.                                                                                                                          |                                           |                                                            |
| c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR < 1 begünstigt Tezepelumab.                                                                                                                                                                                                                                                  |                                           |                                                            |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR < 1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.                                                                                                                                                                        |                                           |                                                            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                           |                                                            |
| Quelle: (8, 64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                            |

### Ergebnisse zu den Effekten

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Veränderung des ACQ-5 zur Baseline in Woche 52 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Tezepelumab ( $\Delta$ LS-MW [95%-KI]: -1,503 [-2,105; -0,902], p < 0,0001; Hedges' g [95%-KI]: -0,642 [-0,956; -0,327]) (Tabelle 4-113).

Für die Verbesserung des NPS um  $\geq 1$  Punkt in Woche 52 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (Tabelle 4-114).

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

## **4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT**

### **4.3.2.1.3.3.1 SF-36 – 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 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

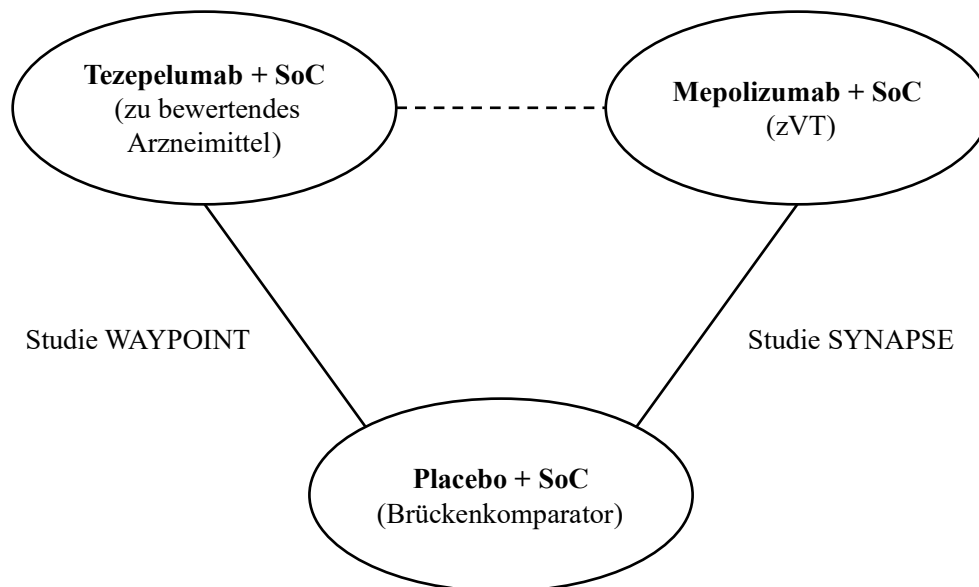


Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von SF-36

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität mit 36 Items, der sich auf die letzten vier Wochen bezieht. Die Antworten auf 35 der 36 Items werden zur Erstellung von 8-Domänen-Profilen der Scores zur funktionalen Gesundheit und Lebensqualität verwendet. Aus den Subskalen werden die beiden Summenscores für die physische Gesundheit (PCS) bzw. mentale Gesundheit (MCS) berechnet. Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der SF-36 wurde in den Wochen -2 (Run-in), 0 (Randomisierung) und danach alle vier Wochen bis Woche 52 (EOT) elektronisch erhoben.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mFAS, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SYNAPSE                                                                 | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des SF-36 war in den Studien SYNAPSE und WAYPOINT identisch. Für die stetigen Analysen bestehen jedoch Unklarheiten hinsichtlich der Auswertungsmethode. Daher wurde ein valider indirekter Vergleich nur für die Responderanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der SF-36 wurde bei Visite 2 (Randomisierung), bei folgenden Visiten (Visite 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) und bei jeder Visite während der Nachbeobachtung ohne Behandlung oder bis zum vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das ITT.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |
| WAYPOINT und SYNAPSE                                                    | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Wirksamkeit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zum SF-36 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%) in Woche 52</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%) in Woche 52</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

*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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüfarzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes SF-36 wird als niedrig eingestuft.

## SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SF-36 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunktes SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                        | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                          |                                        |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                         | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                    | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                             |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%)</b> |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                | 60/144<br>(41,7) | 29/147<br>(19,7) | <b>0,473 (0,193)</b><br>[0,324; 0,692];<br>0,0001 | <b>0,261 (0,312)</b><br>[0,142; 0,482] | <b>-0,219 (0,053)</b><br>[-0,322; -0,116] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%)</b> |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                | 81/205<br>(40)   | 32/198<br>(16)   | <b>0,410 (NA)</b><br>[0,270; 0,590];<br><0,001    | <b>0,250 (NA)</b><br>[0,140; 0,420]    | <b>-0,230 (NA)</b><br>[-0,320; -0,140]    |



| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |              |            |                                |                     |                      |

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 1 (mit Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                        | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                        |                                               |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                         | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                                  | OR (SE)<br>[95%-KI]                           | ARR (SE)<br>[95%-KI]                          |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                             |                  |                  |                                                                 |                                               |                                               |
| <b>Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%)</b> |                  |                  |                                                                 |                                               |                                               |
| Woche 52                                                                | 40/144<br>(27,8) | 30/147<br>(20,4) | 0,735 (0,211)<br>[0,486; 1,111];<br>0,1443                      | <b>0,481 (0,322)</b><br><b>[0,256; 0,904]</b> | -0,074 (0,050)<br>[-0,172; 0,024]             |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                |                  |                  |                                                                 |                                               |                                               |
| <b>Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%)</b> |                  |                  |                                                                 |                                               |                                               |
| Woche 52                                                                | 59/205<br>(29)   | 27/198<br>(14)   | <b>0,470 (NA)</b><br><b>[0,300; 0,720];</b><br><b>&lt;0,001</b> | <b>0,330 (NA)</b><br><b>[0,190; 0,590]</b>    | <b>-0,150 (NA)</b><br><b>[-0,230; -0,060]</b> |

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention | Placebo    | Intervention vs. Placebo       |                     |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)   | n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert | OR (SE)<br>[95%-KI] | ARR (SE)<br>[95%-KI] |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: als 95%-KI für RR und ARR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) und das 95%-KI für OR basierend auf dem logistischen Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |              |            |                                |                     |                      |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt SF-36 PCS für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-118).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 41,7% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 19,7% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,473 [0,324; 0,692],  $p = 0,0001$ ).

Für den Endpunkt SF-36 MCS zeigte sich in der Studie WAYPOINT für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-119).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für die Endpunkte SF-36 PCS und SF-36 MCS für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-118 und Tabelle 4-119).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                          |                                        |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                    | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                      |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 60/144<br>(41,7) | 36/147<br>(24,5) | <b>0,588 (0,175)</b><br>[0,417; 0,829];<br>0,0024 | <b>0,363 (0,301)</b><br>[0,201; 0,655] | <b>-0,172 (0,054)</b><br>[-0,278; -0,065] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| <b>Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 86/205<br>(42)   | 46/198<br>(23)   | <b>0,55 (NA)</b><br>[0,390; 0,760];<br><0,001     | NA                                     | NA                                        |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                  |                  |                                                   |                                        |                                           |

Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um  $\geq 15\%$  aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mFAS) und Studie SYNAPSE (ITT) – Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkte<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                                   |                                 |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                             | OR (SE)<br>[95%-KI]             | ARR (SE)<br>[95%-KI]              |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                  |                                                            |                                 |                                   |
| <b>Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                  |                                                            |                                 |                                   |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 40/144<br>(27,8) | 33/147<br>(22,4) | 0,808 (0,204)<br>[0,542; 1,205];<br>0,2961                 | 0,551 (0,316)<br>[0,296; 1,024] | -0,053 (0,051)<br>[-0,153; 0,046] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                  |                                                            |                                 |                                   |
| <b>Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                  |                                                            |                                 |                                   |
| Woche 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 62/205<br>(30)   | 41/198<br>(20)   | <b>0,68 (NA)</b><br><b>[0,470; 0,990];</b><br><b>0,030</b> | NA                              | NA                                |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR und ARR wurden mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das OR wurde die logit Link-Funktion, für das RR die log Link-Funktion und für die ARR die identity Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des OR und RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Die ARR inkl. des zugehörigen SE und 95%-KI wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>b: Aufgrund von nicht konvergierenden RR- und ARR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Das 95%-KI für RR wurde basierend auf der Score Statistik (exaktes unbedingtes KI) berechnet. Der p-Wert wurde mit einem unbedingten exakten Test ermittelt.</p> <p>Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein <math>RR &lt; 1</math>, <math>OR &lt; 1</math> und <math>ARR &lt; 0</math> Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                  |                  |                                                            |                                 |                                   |

In der Studie WAYPOINT zeigt sich für die Responderanalyse zum Endpunkt SF-36 PCS für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-120).

Unter Behandlung mit Tezepelumab erreichten 41,7% eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52, während dieser Anteil unter Placebo bei 24,5% lag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,588 [0,417; 0,829],  $p = 0,0024$ ).

Für den Endpunkt SF-36 MCS zeigt sich in der Studie WAYPOINT für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-121).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für die Endpunkte SF-36 PCS und SF-36 MCS für die Verbesserung um  $\geq 15\%$  jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-120 und Tabelle 4-121).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 PCS um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo                   | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo                       | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>               | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup>           |
| <b>Verbesserung des SF-36 PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte (15%) zu Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                                             |                                                        |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>0,473 (0,193)</b><br>[0,324; 0,692];<br><b>0,0001</b> | <b>0,410 (0,199)</b><br>[0,270; 0,590];<br><b>&lt;0,001</b> | 1,155 (0,278)<br>[0,670; 1,991];<br>0,6044             |
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>0,588 (0,175)</b><br>[0,417; 0,829];<br><b>0,0024</b> | <b>0,550 (0,170)</b><br>[0,390; 0,760];<br><b>&lt;0,001</b> | 1,069 (0,244)<br>[0,662; 1,725];<br>0,7858             |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein $RR < 1$ Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.<br>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.<br>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein $RR < 1$ begünstigt Tezepelumab.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (42, 64) |                                                          |                                                             |                                                        |

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36 MCS um  $\geq 15\%$  – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab – Estimand 1 (mit Ersetzung) und Estimand 2 (ohne Ersetzung)

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                      | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo     | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo                       | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                     | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>                    | RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup>           |
| <b>Verbesserung des SF-36 MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (15%) zu Woche 52</b> |                                            |                                                             |                                                        |
| Estimand 1<br>(mit Ersetzung)                                                       | 0,735 (0,211)<br>[0,486; 1,111];<br>0,1443 | <b>0,470 (0,223)</b><br>[0,300; 0,720];<br><b>&lt;0,001</b> | 1,563 (0,307)<br>[0,856; 2,855];<br>0,1461             |

| Studie<br>Endpunkt<br>Estimand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs.<br>Placebo<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br><br>RR (SE) [95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b,c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estimand 2<br>(ohne Ersetzung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,808 (0,204)<br>[0,542; 1,205];<br>0,2961                                               | <b>0,680 (0,190)</b><br><b>[0,470; 0,990];</b><br><b>0,0300</b>                       | 1,188 (0,279)<br>[0,688; 2,052];<br>0,5355                                                                 |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log Link-Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (42, 64)</p> |                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                            |

### ***Ergebnisse zu den Effekten***

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen weder für den SF-36 PCS noch den SF-36 MCS hinsichtlich der Verbesserung um  $\geq 15\%$  in Woche 52 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen unter der Verwendung von Estimand 1 (mit Ersetzung) (Tabelle 4-122) und unter der Verwendung von Estimand 2 (ohne Ersetzung) (Tabelle 4-123).

### ***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

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.

#### 4.3.2.1.3.4 Sicherheit – indirekte Vergleiche aus RCT

##### 4.3.2.1.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien                                                          | Studie   | Tezepelumab | Placebo | Mepolizumab |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|-------------|
| 1                                                                       | WAYPOINT | •           | •       |             |
| 1                                                                       | SYNAPSE  |             | •       | •           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |             |         |             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

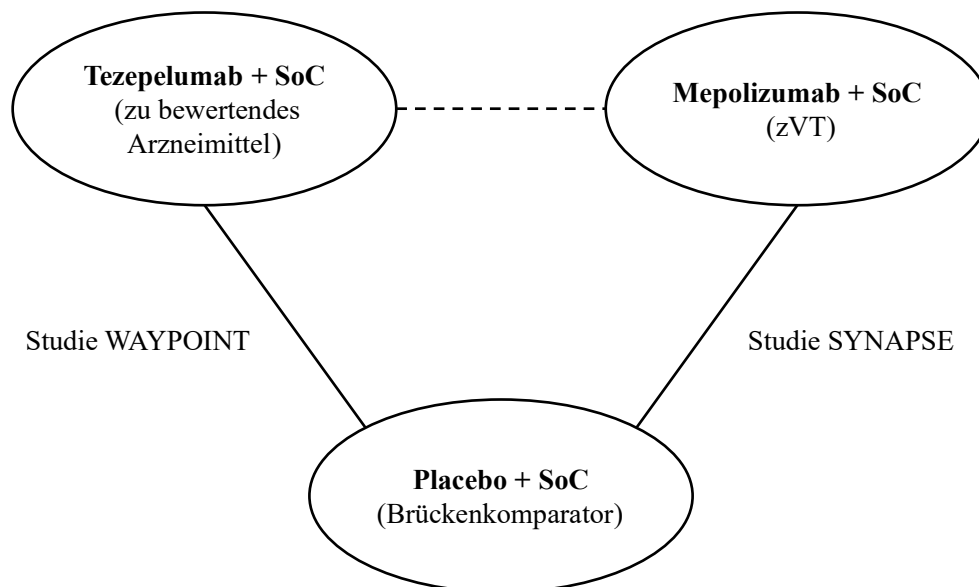


Abbildung 4-38: Grafische Darstellung der Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Tezepelumab + SoC gegenüber Mepolizumab + SoC

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



Tabelle 4-125: Operationalisierung von UE

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Ein UE war definiert als ein unerwünschter medizinischer Vorfall bei Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel bestand oder nicht. Neben den Gesamtraten der UE wurden auch die UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) sowie nach SOC und PT berichtet.</p> <p>Ein SUE war definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Führt zum Tod</li> <li>• Ist sofort lebensbedrohlich</li> <li>• Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung</li> <li>• Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität</li> <li>• Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler</li> <li>• Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den/die Patient:in gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern</li> </ul> <p>Als prädefinierte UESI galten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Helmintheninfektionen</li> <li>• Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anaphylaktische Reaktionen</li> <li>○ Hypersensitivität</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende Infektionen</li> <li>• Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)</li> <li>• Guillain-Barré-Syndrom</li> <li>• Schwerwiegende Herzerkrankungen</li> </ul> <p>Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden während der gesamten Studiendauer inkl. der Follow-Up-Phase erhoben. Ausgewertet wurden alle UE, die in der Behandlungsphase auftraten, mit einem Startzeitpunkt nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 33 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, Tod oder Studienausschluss.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das mSAF, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> |

| Studie               | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Anteile der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient:innen und 1% in einem der Studienarme auftraten</li> <li>• Schwere UE und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten (keine Darstellung nach SOC und PT wegen zu weniger Ereignisse)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)</li> <li>• UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (deskriptiv)</li> <li>• UESI nach Schweregrad sowie nach Kategorien</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| SYNAPSE              | <p><u>Definition und Operationalisierung</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts UE ist in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar.</p> <p>Als UESI sind definiert: Systemische Reaktionen, Anaphylaxie, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, alle Infektionen, potenzielle opportunistische Infektionen, Neoplasien, maligne Erkrankungen, Herzerkrankungen sowie schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse.</p> <p>Für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt, angefangen mit Visite 2 (Randomisierung) bis zur letzten Visite innerhalb der Nachbeobachtungsphase. Zusätzliche, ungeplante Untersuchungen (wie z.B. Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Labortests) konnten im Rahmen der Studie jederzeit durchgeführt werden, wenn diese klinisch indiziert waren, um eine geeignete Überwachung der Sicherheit zu gewährleisten.</p> <p><u>Analyseset</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für das SAF.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik</u></p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.</p> <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Anteile der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient:innen und 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten</li> <li>• SUE (nicht tödlich) nach SOC und PT (keine Darstellung nach SOC und PT wegen zu weniger Ereignisse)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)</li> <li>• UESI nach Schweregrad sowie nach Kategorien</li> </ul> |
| WAYPOINT und SYNAPSE | <p><u>Analysen, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden</u></p> <p>Die Operationalisierung der Endpunkte in der Nutzendimension Sicherheit war in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE vergleichbar. Im vorliegenden Dossier werden alle Endpunkte zu den UE für die Behandlungsperiode dargestellt, da dies ein gängiges Vorgehen zur Darstellung auftretender UE im Kontext einer Studienmedikation ist und dies auch im Mepolizumab-Dossier für die Studie SYNAPSE angewendet wurde.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Studie                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <p>Aus Transparenzgründen werden die Analysen in der Nutzendimension Sicherheit für die Studie WAYPOINT vollständig gemäß den Vorgaben des G-BA dargestellt, auch wenn einzelne Analysen für die Studie SYNAPSE nicht vorlagen. Für die Studie SYNAPSE liegt keine Auswertung für die Kategorie schwere UE vor. In der Auswertung zu den SUE wurden im Mepolizumab-Dossier für die Studie SYNAPSE Todesfälle ausgeschlossen, die Auswertung der Studie WAYPOINT wurde dahingehend angepasst. Für die Gesamtraten der UE erfolgt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, während die Analyse der UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT sowie der UESI jeweils ausschließlich auf Einzelstudienebene erfolgt. Ein indirekter Vergleich für die UE nach SOC und PT ist nicht möglich, da für die Studie SYNAPSE nur die Daten zu den Analysen gemäß den Schwellenwerten des G-BA zur Verfügung stehen. Ebenso ist ein indirekter Vergleich für die UESI nicht möglich, da die Definition in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE nicht deckungsgleich ist.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zur Bewertung der Sicherheit von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab die folgenden Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse dargestellt:</p> <p>Anteile der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• Schwere UE (nur für die Studie WAYPOINT verfügbar)</li> <li>• SUE (ausgenommen Todesfälle)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

*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 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WAYPOINT                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SYNAPSE                                                                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## WAYPOINT

Für die Studie WAYPOINT liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte mittels IWRS. Sowohl die Prüfarzt:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte für das mSAF, d.h. alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden eingeschlossen. Die Patient:innen wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung mittels adäquater statistischer Verfahren ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes Sicherheit wird als niedrig eingestuft.

## SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die unerwünschten Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF. Für die Analyse des Endpunktes Sicherheit ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial (8).

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

### 4.3.2.1.3.4.1.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Gesamtraten von UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF)

| Studie                                    | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                    |                                  |                                     |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                           | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a,b</sup> |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>b</sup></b> |                   |                   |                                             |                                  |                                     |
| UE jeglichen Grades                       | 113/144<br>(78,5) | 111/147<br>(75,5) | 1,039 (0,064)<br>[0,916; 1,178];<br>0,5795  | 1,182 (0,279)<br>[0,684; 2,043]  | 2,962 (0,049)<br>[-6,702; 12,626]   |
| SUE (ohne Todesfälle)                     | 8/144<br>(5,6)    | 10/147<br>(6,8)   | 0,817 (0,460)<br>[0,332; 2,010];<br>0,8087  | 0,806 (0,490)<br>[0,309; 2,104]  | -1,247 (0,028)<br>[-6,776; 4,281]   |
| Schwere UE                                | 11/144<br>(7,6)   | 12/147<br>(8,2)   | 0,936 (0,401)<br>[0,427; 2,052];<br>>0,999  | 0,930 (0,435)<br>[0,397; 2,182]  | -0,524 (0,032)<br>[-6,722; 5,673]   |
| UE, die zum Therapieabbruch führten       | 1/144<br>(0,7)    | 2/147<br>(1,4)    | 0,510 (1,219)<br>[0,047; 5,567];<br>>0,999  | 0,507 (1,230)<br>[0,045; 5,654]  | -0,666 (0,012)<br>[-2,978; 1,646]   |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Intervention      | Placebo           | Intervention vs. Placebo                    |                                  |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a,b</sup> |
| UE, die zum Tod führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0/144<br>(0,0)    | 1/147<br>(0,7)    | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648]   |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                   |                                             |                                  |                                     |
| UE jeglichen Grades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 169/206<br>(82,0) | 168/201<br>(83,6) | 0,982 (0,045)<br>[0,898; 1,072];<br>0,6956  | 0,897 (0,263)<br>[0,536; 1,502]  | -1,543 (0,037)<br>[-8,872; 5,785]   |
| SUE (ohne Todesfälle)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12/206<br>(5,8)   | 13/201<br>(6,5)   | 0,901 (0,388)<br>[0,421; 1,926];<br>0,8385  | 0,895 (0,413)<br>[0,398; 2,011]  | -0,642 (0,024)<br>[-5,311; 4,026]   |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4/206<br>(1,9)    | 4/201<br>(2,0)    | 0,976 (0,700)<br>[0,247; 3,848];<br>>0,999  | 0,975 (0,714)<br>[0,241; 3,954]  | -0,048 (0,014)<br>[-2,746; 2,650]   |
| UE, die zum Tod führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0/206<br>(0,0)    | 0/201<br>(0,0)    | 0,976 (1,998)<br>[0,019; 48,944];<br>>0,999 | 0,976 (2,002)<br>[0,019; 49,413] | 0,000 (0,000)<br>[0,000; 0,000]     |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigen ein RR &lt;1, OR &lt;1 und ARR &lt;0 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Für die Studie SYNAPSE wurde im Vergleich zum Modul 4 des Mepolizumab-Dossiers eine Reskalierung der ARR in Prozent durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                   |                   |                                             |                                  |                                     |

Die Ergebnisse für die UE, SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten, sind in Tabelle 4-127 dargestellt.

In der Studie WAYPOINT traten bei Patient:innen in beiden Studienarmen UE auf (Tezepelumab: 78,5%; Placebo: 75,5%). SUE wurden im Tezepelumab-Arm seltener beobachtet als im Placebo-Arm (Tezepelumab: 5,6%; Placebo: 6,8%). Schwere UE wurden unter Behandlung mit Tezepelumab bei 7,6% der Patient:innen und unter Behandlung mit Placebo bei 8,2% der Patient:innen beobachtet. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in beiden Studienarmen auf (Tezepelumab: 0,7%; Placebo: 1,4%). UE, die zum Tod führten, traten unter Behandlung mit Tezepelumab nicht auf (0,0%), wohingegen im Placebo-Arm ein UE, das zum Tod führte (0,7%), auftrat. In der Studie WAYPOINT zeigte sich für die Endpunkte UE, SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-127).

In der Studie SYNAPSE zeigt sich für die Endpunkte UE jeglichen Grades, SUE (ohne Todesfälle), UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-127).

*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.*

**Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Gesamtraten von UE – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| <b>WAYPOINT</b><br>Tezepelumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>SYNAPSE</b><br>Mepolizumab vs. Placebo       | <b>Indirekter Vergleich</b><br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>RR (SE) [95% KI];<br/>p-Wert<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>RR (SE) [95% KI];<br/>p-Wert<sup>a</sup></b> | <b>RR (SE) [95% KI];<br/>p-Wert<sup>a,b</sup></b>          |
| <b>UE jeglichen Grades</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |                                                            |
| 1,039 (0,064)<br>[0,916; 1,178];<br>0,5485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,982 (0,045)<br>[0,898; 1,072];<br>0,6799      | 1,059 (0,078)<br>[0,908; 1,235];<br>0,4665                 |
| <b>SUE (ohne Todesfälle)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                            |
| 0,817 (0,460)<br>[0,332; 2,010];<br>0,6595                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,901 (0,388)<br>[0,421; 1,926];<br>0,7874      | 0,907 (0,601)<br>[0,279; 2,947];<br>0,8707                 |
| <b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |                                                            |
| 0,510 (1,219)<br>[0,047; 5,567];<br>0,5812                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,976 (0,700)<br>[0,247; 3,848];<br>0,9720      | 0,523 (1,406)<br>[0,033; 8,228];<br>0,6449                 |
| <b>UE, die zum Tod führten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |                                                            |
| 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>0,5080                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,976 (1,998)<br>[0,019; 48,944];<br>0,9902     | 0,349 (2,577)<br>[0,002; 54,495];<br>0,6827                |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR mit dem zugehörigem 95%-KI wurde auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Die SE des RR wird auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor das RR geschätzt wurde. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein RR&lt;1 Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein RR&lt;1 begünstigt Tezepelumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                 |                                                            |

**Ergebnisse zu den Effekten**

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Tezepelumab (Studie WAYPOINT) und der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) zeigen für die Gesamtraten von UE keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-128).

***Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung***

In der spezifischen Situation des vorliegenden Netzwerks (Abschnitt 4.2.5.6), bestehend aus zwei RCT mit einem gemeinsamen Brückenkompator, kann weder die Homogenität noch die Konsistenz untersucht werden.

***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

**4.3.2.1.3.4.1.2 UE nach SOC und PT**

Die UE nach SOC und PT werden ausschließlich auf Einzelstudienebene dargestellt. Ein indirekter Vergleich ist nicht möglich, da für die Studie SYNAPSE keine patientenindividuellen Daten vorliegen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  Patient:innen und  $\geq 1\%$  der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF)

| Studie                                                            | Intervention     | Placebo          | Intervention vs. Placebo                           |                                         |                                             |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| SOC<br>PT                                                         | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                     | OR (SE)<br>[95%-KI]                     | ARR (SE)<br>[95%-KI]                        |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>                         |                  |                  |                                                    |                                         |                                             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                  |                  |                                                    |                                         |                                             |
| Jegliche PT                                                       | 29/144<br>(20,1) | 47/147<br>(32,0) | <b>0,630 (0,205)</b><br>[0,421; 0,941];<br>0,0237  | <b>0,537 (0,273)</b><br>[0,314; 0,916]  | <b>-11,834 (0,051)</b><br>[-21,821; -1,847] |
| Asthma                                                            | 1/144<br>(0,7)   | 11/147<br>(7,5)  | <b>0,093 (1,038)</b><br>[0,012; 0,710];<br>0,0054  | <b>0,086 (1,051)</b><br>[0,011; 0,679]  | <b>-6,789 (0,023)</b><br>[-11,253; -2,324]  |
| Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen                        | 6/144<br>(4,2)   | 30/147<br>(20,4) | <b>0,204 (0,432)</b><br>[0,088; 0,476];<br><0,0001 | <b>0,170 (0,465)</b><br>[0,068; 0,421]  | <b>-16,241 (0,037)</b><br>[-23,528; -8,955] |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |                  |                  |                                                    |                                         |                                             |
| Jegliche PT                                                       | 12/144<br>(8,3)  | 2/147<br>(1,4)   | <b>6,125 (0,755)</b><br>[1,395; 26,885];<br>0,0057 | <b>6,591 (0,773)</b><br>[1,448; 29,997] | <b>6,973 (0,025)</b><br>[2,086; 11,860]     |



| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Intervention                                                             | Placebo         | Intervention vs. Placebo                                 |                                        |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| SOC<br>PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)                                                               | n/N<br>(%)      | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                           | OR (SE)<br>[95%-KI]                    | ARR (SE)<br>[95%-KI]                    |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (siehe Anhang 4-G). |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27/144<br>(18,8)                                                         | 13/147<br>(8,8) | <b>2,120 (0,317)</b><br>[1,140; 3,943];<br><b>0,0169</b> | <b>2,379 (0,361)</b><br>[1,173; 4,822] | <b>9,906 (0,040)</b><br>[2,051; 17,762] |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab) <sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          |                 |                                                          |                                        |                                         |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.                    |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Sinusitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10/206<br>(5)                                                            | 22/201<br>(11)  | <b>0,44 (NA)</b><br>[0,19; 0,98];<br><b>0,027</b>        | <b>0,42 (NA)</b><br>[0,17; 0,95]       | <b>-0,06 (NA)</b><br>[-0,12; -0,01]     |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                          |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.                    |                 |                                                          |                                        |                                         |
| Asthma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4/206<br>(2)                                                             | 18/201<br>(9)   | <b>0,22 (NA)</b><br>[0,05; 0,62];<br><b>0,002</b>        | <b>0,20 (NA)</b><br>[0,05; 0,63]       | <b>-0,07 (NA)</b><br>[-0,12; -0,02]     |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT begünstigen ein RR &lt;1, OR &lt;1 und ARR &lt;0 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert.</p> <p>Hinweis: Für die Analyse nach SOC und PT werden nur Ereignisse angezeigt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in mindestens einem Studienarm auftraten.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |                                                                          |                 |                                                          |                                        |                                         |

In der Studie WAYPOINT zeigten sich für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades nach SOC/PT (Auftreten bei mindestens 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm) in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-129).

Unter Behandlung mit Tezepelumab traten mit 20,1% weniger UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als mit 32,0% unter Placebo auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,630 [0,421; 0,941],  $p = 0,0237$ ). Für den untergeordneten PT Asthma traten unter Behandlung mit Tezepelumab mit 0,7% weniger Ereignisse auf als mit 7,5% unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,093 [0,012; 0,710],  $p = 0,0054$ ). Für den untergeordneten PT Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen traten unter Behandlung mit Tezepelumab mit 4,2% weniger Ereignisse auf als mit 20,4% unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Tezepelumab (RR [95%-KI]: 0,204 [0,088; 0,476],  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-129).

Unter Behandlung mit Tezepelumab traten mit 8,3% mehr UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes als mit 1,4% unter Placebo auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Tezepelumab (RR [95%-KI]: 6,125 [1,395; 26,885],  $p = 0,0057$ ) (Tabelle 4-129).

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Für den untergeordneten PT Nasopharyngitis traten unter Behandlung mit Tezepelumab mit 18,8% mehr Ereignisse auf als mit 8,8% unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Tezepelumab (RR [95%-KI]: 2,120 [1,140; 3,943],  $p = 0,0169$ ) (Tabelle 4-129).

Alle nicht statistisch signifikanten UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

In der Studie SYNAPSE zeigten sich für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades nach SOC/PT (Auftreten bei mindestens 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm) in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-129).

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Für den untergeordneten PT Sinusitis traten unter Behandlung mit Mepolizumab mit 5% weniger Ereignisse auf als mit 11% unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,44 [0,19; 0,98],  $p = 0,027$ ).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Für den untergeordneten PT Asthma traten unter Behandlung mit Mepolizumab mit 2% weniger Ereignisse auf als mit 9% unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,22 [0,05; 0,62],  $p = 0,002$ ) (Tabelle 4-129).

Alle nicht statistisch signifikanten UE nach SOC und PT können dem Dossier zu Mepolizumab entnommen werden (8).

*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 aufgrund von zu geringer Vergleichbarkeit der in den beiden Studien erhobenen UE nach SOC und PT.

#### **4.3.2.1.3.4.1.3 Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ der Patient:innen in einem Studienarm**

In der Studie WAYPOINT traten in der Sicherheitspopulation keine schweren UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  Patient:innen in einem Studienarm auf.

In der Studie SYNAPSE wurden in der Sicherheitspopulation keine schweren UE erhoben.

*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.

**4.3.2.1.3.4.1.4 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  der Patient:innen in einem Studienarm**

In der Studie WAYPOINT traten in der Sicherheitspopulation keine SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  Patient:innen in einem Studienarm auf.

In der Studie SYNAPSE traten in der Sicherheitspopulation keine SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  in einem Studienarm auf.

*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.

**4.3.2.1.3.4.1.5 UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF)

| Studie                                                            | Intervention | Placebo     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| SOC<br>PT                                                         | n/N (%)      | n/N (%)     |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)</b>                                     |              |             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |              |             |
| Jegliche PT                                                       | 0/144 (0,0)  | 1/147 (0,7) |
| Rhinalgia                                                         | 0/144 (0,0)  | 1/147 (0,7) |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |              |             |
| Jegliche PT                                                       | 0/144 (0,0)  | 1/147 (0,7) |
| Anaphylaktischer Schock                                           | 0/144 (0,0)  | 1/147 (0,7) |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |              |             |
| Jegliche PT                                                       | 1/144 (0,7)  | 0/147 (0,0) |
| Lungentuberkulose                                                 | 1/144 (0,7)  | 0/147 (0,0) |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)</b>                                      |              |             |
| Jegliche PT <sup>a</sup>                                          | 4/206 (2)    | 4/201 (2)   |
| fokal-segmentale Glomerulosklerose                                | 0/206 (NA)   | 1/201 (NA)  |
| Ekzem                                                             | 0/206 (NA)   | 1/201 (NA)  |
| Burnout Syndrom                                                   | 0/206 (NA)   | 1/201 (NA)  |
| akute Pankreatitis                                                | 0/206 (NA)   | 1/201 (NA)  |
| Beinvenenthrombose                                                | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Lungenembolie                                                     | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Angioödem                                                         | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Oberbauchschmerzen                                                | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Diarrhoe                                                          | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Kopfschmerzen                                                     | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |
| Arthralgie                                                        | 1/206 (NA)   | 0/201 (NA)  |

| Studie                                                                                                                                                                                                     | Intervention | Placebo |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|
| SOC<br>PT                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)      | n/N (%) |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>a: Ereignisse nach PT werden pro Patient nur einmal gezählt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (8, 64) |              |         |

In der Studie WAYPOINT traten in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt Ereignisse des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Diese traten in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT Rhinalgie), Erkrankungen des Immunsystems (PT Anaphylaktischer Schock) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT Lungentuberkulose) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 0,510 [0,047; 5,567],  $p > 0,999$ ) (Tabelle 4-130).

In der Studie SYNAPSE traten in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt Ereignisse des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten, auf (4 Patient:innen je Behandlungsarm (je 2%)). Diese traten in den PT fokal-segmentale Glomerulosklerose, Ekzem, Burnout Syndrom, akute Pankreatitis, Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Angioödem, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Arthralgie auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 0,976 [0,247; 3,848],  $p > 0,999$ ) (Tabelle 4-130).

*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.

**4.3.2.1.3.4.1.6 UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (deskriptiv)**

Unter Behandlung mit Tezepelumab trat in der Studie WAYPOINT kein Todesfall aufgrund von UE auf (Tabelle 4-127). Im Placebo-Arm trat ein Todesfall aufgrund des PT Bakterielle Sepsis auf (7).

In der Studie SYNAPSE trat in keinem Studienarm ein UE auf, das zum Tod führte (Tabelle 4-127).

*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.

**4.3.2.1.3.4.1.7 UE von besonderem Interesse**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF) und Studie SYNAPSE (SAF)

| Studie                                             | Intervention   | Placebo        | Intervention vs. Placebo                    |                                  |                                   |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                          | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert              | OR (SE)<br>[95%-KI]              | ARR (SE)<br>[95%-KI]              |
| <b>WAYPOINT (Tezepelumab)<sup>a</sup></b>          |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Herzerkrankungen</b>                            |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 0/144<br>(0,0) | 2/147<br>(1,4) | 0,204 (1,545)<br>[0,010; 4,215];<br>0,4983  | 0,201 (1,554)<br>[0,010; 4,231]  | -1,361 (0,010)<br>[-3,233; 0,512] |
| Myopericarditis                                    | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Vorhofflimmern                                     | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>     |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 5/144<br>(3,5) | 4/147<br>(2,7) | 1,276 (0,660)<br>[0,350; 4,657];<br>0,7479  | 1,286 (0,681)<br>[0,338; 4,888]  | 0,751 (0,020)<br>[-3,231; 4,733]  |
| Appendizitis                                       | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Bakterielle Sepsis                                 | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Covid-19 Pneumonie                                 | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Enzephalitis                                       | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Harnwegs-<br>infektion durch<br><i>Escherichia</i> | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Lungen-<br>tuberkulose                             | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |



| Studie                                                     | Intervention   | Placebo        | Intervention vs. Placebo                        |                                   |                                   |
|------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                  | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert                  | OR (SE)<br>[95%-KI]               | ARR (SE)<br>[95%-KI]              |
| Otitis media                                               | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999      | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Pneumonie                                                  | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999      | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Pneumonie<br>durch Bakterien                               | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948     | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)</b> |                |                |                                                 |                                   |                                   |
| Jegliche PT                                                | 2/144<br>(1,4) | 0/147<br>(0,0) | 5,103 (1,545)<br>[0,247;<br>105,386];<br>0,2440 | 5,175 (1,554)<br>[0,246; 108,745] | 1,389 (0,010)<br>[-0,523; 3,300]  |
| Bösartiges<br>Melanom                                      | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948     | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Invasives<br>lobuläres<br>Mamma-<br>karzinom               | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948     | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen</b>         |                |                |                                                 |                                   |                                   |
| Jegliche PT                                                | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999      | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Anaphylak-<br>tischer Schock                               | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999      | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Guillan-Barré-Syndrom</b>                               |                |                |                                                 |                                   |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.            |                |                |                                                 |                                   |                                   |
| <b>Helmintheninfektionen</b>                               |                |                |                                                 |                                   |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.            |                |                |                                                 |                                   |                                   |

| Studie                                                      | Intervention    | Placebo         | Intervention vs. Placebo              |                             |                             |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Kategorie                                                   | n/N (%)         | n/N (%)         | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert        | OR (SE)<br>[95%-KI]         | ARR (SE)<br>[95%-KI]        |
| <b>SYNAPSE (Mepolizumab)<sup>b, h, i</sup></b>              |                 |                 |                                       |                             |                             |
| <b>Systemische Reaktionen</b>                               |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 2/206<br>(<1)   | 1/201<br>(<1)   | 1,95 (NA)<br>[0,18; 53,09];<br>>0,999 | 1,96 (NA)<br>[0,10; 116,25] | 0,00 (NA)<br>[-0,02; 0,03]  |
| Allergie (Typ I<br>Überempfindlich-<br>keitsreaktion)       | 2/206<br>(<1)   | 0/201<br>(0)    | ∞ (NA)<br>[0,36; ∞];<br>0,499         | ∞ (NA)<br>[0,28; ∞]         | 0,01 (NA)<br>[-0,01; 0,03]  |
| Andere<br>Reaktionen                                        | 0/206<br>(0)    | 1/201<br>(<1)   | 0,00 (NA)<br>[0,00; 14,33];<br>0,494  | 0,00 (NA)<br>[0,00; 18,54]  | 0,00 (NA)<br>[-0,03; 0,01]  |
| <b>Anaphylaxie</b>                                          |                 |                 |                                       |                             |                             |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.             |                 |                 |                                       |                             |                             |
| <b>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</b>            |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 5/206<br>(2)    | 2/201<br>(<1)   | 2,44 (NA)<br>[0,49; 22,78];<br>0,449  | 2,48 (NA)<br>[0,40; 26,22]  | 0,01 (NA)<br>[-0,01; 0,05]  |
| <b>Alle Infektionen<sup>c</sup></b>                         |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 122/206<br>(59) | 136/201<br>(68) | 0,88 (NA)<br>[0,75; 1,02];<br>0,081   | 0,69 (NA)<br>[0,45; 1,06]   | -0,08 (NA)<br>[-0,18; 0,01] |
| Schwerwiegende<br>Infektionen                               | 1/206<br>(<1)   | 4/201<br>(2)    | 0,24 (NA)<br>[0,01; 1,80];<br>0,211   | 0,24 (NA)<br>[0,00; 2,46]   | -0,02 (NA)<br>[-0,05; 0,01] |
| <b>Potenzielle opportunistische Infektionen<sup>d</sup></b> |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 3/206<br>(1)    | 7/201<br>(3)    | 0,42 (NA)<br>[0,07; 1,56];<br>0,216   | 0,41 (NA)<br>[0,07; 1,83]   | -0,02 (NA)<br>[-0,06; 0,01] |
| <b>Neoplasien<sup>e</sup></b>                               |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 5/206<br>(2)    | 3/201<br>(1)    | 1,63 (NA)<br>[0,36; 14,33];<br>0,724  | 1,64 (NA)<br>[0,31; 10,70]  | 0,01 (NA)<br>[-0,02; 0,04]  |
| <b>Maligne Erkrankungen<sup>e</sup></b>                     |                 |                 |                                       |                             |                             |
| Jegliche PT                                                 | 0/206<br>(0)    | 2/201<br>(<1)   | 0,00 (NA)<br>[0,00; 2,65];<br>0,243   | 0,00 (NA)<br>[0,00; 3,38]   | -0,01 (NA)<br>[-0,04; 0,01] |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention  | Placebo       | Intervention vs. Placebo              |                            |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N (%)       | n/N (%)       | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert        | OR (SE)<br>[95%-KI]        | ARR (SE)<br>[95%-KI]        |
| <b>Herzerkrankungen<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |               |                                       |                            |                             |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/206<br>(<1) | 3/201<br>(1)  | 0,33 (NA)<br>[0,01; 3,21];<br>0,367   | 0,32 (NA)<br>[0,01; 4,06]  | -0,01 (NA)<br>[-0,04; 0,01] |
| Schwerwiegende Herz-<br>erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/206<br>(<1) | 0/201<br>(0)  | ∞ (NA)<br>[0,08; ∞];<br>>0,999        | ∞ (NA)<br>[0,05; ∞]        | 0,00 (NA)<br>[-0,01; 0,03]  |
| <b>Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |               |                                       |                            |                             |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/206<br>(<1) | 2/201<br>(<1) | 0,49 (NA)<br>[0,02; 5,43];<br>0,619   | 0,49 (NA)<br>[0,01; 9,41]  | -0,01 (NA)<br>[-0,03; 0,02] |
| Schwerwiegende<br>ischämische<br>Ereignisse <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1/206<br>(<1) | 1/201<br>(<1) | 0,98 (NA)<br>[0,03; 32,67];<br>>0,999 | 0,98 (NA)<br>[0,01; 76,96] | 0,00 (NA)<br>[-0,02; 0,02]  |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT begünstigen ein RR &lt;1, OR &lt;1 und ARR &lt;0 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>b: Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation.</p> <p>c: Infektionen aus Infektionen und Befall System Organ Class (SOC). Neoplasien von Neoplasien gutartige, bösartige und nicht spezifizierte (einschließlich Zysten und Polypen) SOC. Herzerkrankungen von Herzerkrankungen SOC.</p> <p>d: Identifiziert auf der Grundlage einer veröffentlichten Liste von Erregern und/oder Präsentationen spezifischer Erreger, die als opportunistische Infektionen im Rahmen einer Biologika-Therapie zu betrachten sind (63Winthrop, et al., 2015).</p> <p>e: Identifiziert anhand der SOC für gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) und der Standard-MedDRA-Abfragen (SMQs).</p> <p>f: Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse (CVT), identifiziert anhand der SOC Herzerkrankungen, der SOC Gefäßerkrankungen und der SMQs.</p> <p>g: Untergruppe der schwerwiegenden CVT-Ereignisse, die durch SMQs identifiziert wurden.</p> <p>h: Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik.</p> <p>i: 2-seitiger Fisher's Exact Test.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8, 64)</p> |               |               |                                       |                            |                             |

Die Ergebnisse der Studie WAYPOINT und die Studie SYNAPSE für den Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad sind in Tabelle 4-131 dargestellt.

In der Studie WAYPOINT zeigten sich vereinzelt Ereignisse in beiden Behandlungsarmen für den Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad in den Kategorien Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Malignitäten und Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-131).

In der Studie SYNAPSE traten in der Kategorie alle Infektionen Ereignisse bei 122 Patient:innen (59%) des Mepolizumab-Arms und 136 Patient:innen (68%) des Placebo-Arms auf. Weiterhin traten vereinzelt Ereignisse in beiden Behandlungsarmen in den Kategorien Systemische Reaktionen, Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Potenzielle opportunistische Infektionen, Neoplasien, Maligne Erkrankungen, Herzerkrankungen sowie Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse auf. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-131).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für nicht-schwere UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF)

| Studie                                             | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                          | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup>  | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| <b>WAYPOINT</b>                                    |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Herzerkrankungen</b>                            |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Vorhofflimmern                                     | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>     |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 3/144<br>(2,1) | 3/147<br>(2,0) | 1,021 (0,808)<br>[0,209; 4,975];<br>>0,999  | 1,021 (0,825)<br>[0,203; 5,145]  | 0,043 (0,017)<br>[-3,223; 3,308]  |
| Enzephalitis                                       | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Harnwegs-<br>infektion durch<br><i>Escherichia</i> | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |

| Studie                                                     | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                  | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup>  | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| Lungen-<br>tuberkulose                                     | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Otitis media                                               | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Pneumonie                                                  | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Pneumonie durch<br>Bakterien                               | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)</b> |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                                | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Bösartiges<br>Melanom                                      | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen</b>         |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                                | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Anaphylaktischer<br>Schock                                 | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Guillan-Barré-Syndrom</b>                               |                |                |                                             |                                  |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.            |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Helmintheninfektionen</b>                               |                |                |                                             |                                  |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.            |                |                |                                             |                                  |                                   |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tezepelumab | Placebo | Tezepelumab vs. Placebo                    |                                  |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|--------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N (%)     | n/N (%) | RR (SE)<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |         |                                            |                                  |                                   |
| a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT begünstigen ein RR<1, OR<1 und ARR<0 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo. |             |         |                                            |                                  |                                   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |         |                                            |                                  |                                   |
| Quelle: (64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |         |                                            |                                  |                                   |

Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF)

| Studie                                         | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                      | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| <b>WAYPOINT</b>                                |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Herzerkrankungen</b>                        |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                    | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Myopericarditis                                | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                    | 2/144<br>(1,4) | 1/147<br>(0,7) | 2,042 (1,219)<br>[0,187; 22,269];<br>0,6198 | 2,056 (1,230)<br>[0,184; 22,931] | 0,709 (0,012)<br>[-1,619; 3,037]  |
| Appendizitis                                   | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Bakterielle Sepsis                             | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| COVID-19<br>Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Invasives<br>lobuläres<br>Mamma-<br>karzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Guillan-Barré-Syndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                |                                             |                                  |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Helmintheninfektionen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                |                                             |                                  |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT begünstigen ein RR&lt;1, OR&lt;1 und ARR&lt;0 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (64)</p> |                |                |                                             |                                  |                                   |

Tabelle 4-134: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie WAYPOINT (mSAF)

| Studie                                             | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                          | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| <b>WAYPOINT</b>                                    |                |                |                                             |                                  |                                   |
| <b>Herzerkrankungen</b>                            |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 0/144<br>(0,0) | 2/147<br>(1,4) | 0,204 (1,545)<br>[0,010; 4,215];<br>0,4983  | 0,201 (1,554)<br>[0,010; 4,231]  | -1,361 (0,010)<br>[-3,233; 0,512] |
| Myopericarditis                                    | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Vorhofflimmern                                     | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>     |                |                |                                             |                                  |                                   |
| Jegliche PT                                        | 5/144<br>(3,5) | 4/147<br>(2,7) | 1,276 (0,660)<br>[0,350; 4,657];<br>0,7479  | 1,286 (0,681)<br>[0,338; 4,888]  | 0,751 (0,020)<br>[-3,231; 4,733]  |
| Appendizitis                                       | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Bakterielle Sepsis                                 | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| COVID-19 Pneumonie                                 | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Enzephalitis                                       | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Harnwegs-<br>infektion durch<br><i>Escherichia</i> | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Lungen-<br>tuberkulose                             | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948 | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321] | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Otitis media                                       | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999  | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]  | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |



| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tezepelumab    | Placebo        | Tezepelumab vs. Placebo                      |                                   |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n/N (%)        | n/N (%)        | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>  | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup>  | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999   | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Pneumonie durch Bakterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948  | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Malignitäten (maligne oder unspezifizierte Tumoren)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                |                                              |                                   |                                   |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2/144<br>(1,4) | 0/147<br>(0,0) | 5,103 (1,545)<br>[0,247; 105,386];<br>0,2440 | 5,175 (1,554)<br>[0,246; 108,745] | 1,389 (0,010)<br>[-0,523; 3,300]  |
| Bösartiges Melanom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948  | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| Invasives lobuläres Mamma-karzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/144<br>(0,7) | 0/147<br>(0,0) | 3,062 (1,629)<br>[0,126; 74,552];<br>0,4948  | 3,084 (1,637)<br>[0,125; 76,321]  | 0,694 (0,007)<br>[-0,662; 2,051]  |
| <b>Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |                |                                              |                                   |                                   |
| Jegliche PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999   | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| Anaphylaktischer Schock                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0/144<br>(0,0) | 1/147<br>(0,7) | 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999   | 0,338 (1,637)<br>[0,014; 8,364]   | -0,680 (0,007)<br>[-2,009; 0,648] |
| <b>Guillan-Barré-Syndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |                                              |                                   |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                |                                              |                                   |                                   |
| <b>Helmintheninfektionen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |                                              |                                   |                                   |
| UESI trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                |                                              |                                   |                                   |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR, OR, ARR und die zugehörigen 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI werden angegeben. Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des OR und RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Der SE des ARR wird gemäß der ursprünglichen Skala angegeben und nicht in Prozent konvertiert. Die ARR und die zugehörigen 95%-KI werden als Prozentsätze skaliert. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor RR und OR geschätzt wurden. Bei der Berechnung der ARR wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. In der RCT WAYPOINT begünstigen ein RR&lt;1, OR&lt;1 und ARR&lt;0 Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> |                |                |                                              |                                   |                                   |

| Studie                                                                  | Tezepelumab | Placebo | Tezepelumab vs. Placebo                     |                                  |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kategorie                                                               | n/N (%)     | n/N (%) | RR (SE)<br>[95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> | ARR (SE)<br>[95%-KI] <sup>a</sup> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |             |         |                                             |                                  |                                   |
| Quelle: (64)                                                            |             |         |                                             |                                  |                                   |

Die Ergebnisse der Studie WAYPOINT für die nicht-schweren, schweren und schwerwiegenden UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-132 bis Tabelle 4-134 dargestellt.

Für die nicht-schweren, schweren und schwerwiegenden UE von besonderem Interesse traten vereinzelt Ereignisse in beiden Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-132 bis Tabelle 4-134).

Für die Studie SYNAPSE liegen für die UE von besonderem Interesse keine Daten differenziert nach Schweregrad vor.

*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.

#### 4.3.2.1.3.5 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.*

Die Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich wurden gemäß Abschnitt 4.2.5.5 durchgeführt. Ein indirekter Vergleich war nur für Subgruppen möglich, die in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE identisch erhoben wurden. Da für die Studie WAYPOINT im Gegensatz zur Studie SYNAPSE patientenindividuelle Daten vorliegen, wurden die Kategorien der Subgruppenmerkmale der Studie WAYPOINT wenn möglich an die Kategorien der Studie SYNAPSE angepasst. Im vorliegenden Dossier werden somit folgende Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich untersucht:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (18 - <40 Jahre vs. 40 - 64 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Anzahl vorheriger NP-Operationen (1 vs. 2 vs.  $>2$ )
- AERD (ja vs. nein)

In Tabelle 4-135 sind die im vorliegenden Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen pro Endpunkt dargestellt. Für den Endpunkt CRSwNP-Symptomatik wurden in der Studie SYNAPSE nur für die kontinuierlichen, aber nicht für die binären Analysen Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Endpunkte SNOT-22, ACQ-5 und SF-36 liegen für die Studie SYNAPSE bei den binären Analysen nur Subgruppenanalysen für die MID, aber nicht für die 15% der Skalenspannweite als Schwellenwert vor. Ein indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab auf Basis der von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite ist daher nicht möglich.

Tabelle 4-135: Durchgeführte Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich zu patientenrelevanten Endpunkten

| Analyse<br>Nutzendimension/<br>Endpunkt                                 | Subgruppe                                                           |       |                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|------|
|                                                                         | Geschlecht                                                          | Alter | Anzahl<br>vorheriger NP-<br>Operationen | AERD |
| <b>Morbidität</b>                                                       |                                                                     |       |                                         |      |
| <b>CRSwNP-Symptomatik<br/>(NPSD/VAS)<sup>a</sup></b>                    | Kontinuierliche Analyse (Estimand 1)                                |       |                                         |      |
| <b>SNOT-22</b>                                                          | Kontinuierliche Analyse (Estimand 1)                                |       |                                         |      |
| <b>Notfalltherapie<br/>(NP-Operation/SCS-<br/>Therapie)<sup>b</sup></b> | TTE-Analyse                                                         |       |                                         |      |
| <b>WPAI</b>                                                             | Kontinuierliche Analyse (Estimand 2)                                |       |                                         |      |
| <b>ACQ-5</b>                                                            | NC                                                                  |       |                                         |      |
| <b>NPS</b>                                                              | Kontinuierliche Analyse (Estimand 1)<br>Binäre Analyse (Estimand 1) |       |                                         |      |

| Analyse<br>Nutzendimension/<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Subgruppe       |       |                                         |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Geschlecht      | Alter | Anzahl<br>vorheriger NP-<br>Operationen | AERD |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |       |                                         |      |
| SF-36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | NC              |       |                                         |      |
| Sicherheit <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                                         |      |
| Gesamtraten UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Binäre Analyse  |       |                                         |      |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Binäre Analyse  |       |                                         |      |
| UE nach SOC und PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NC <sup>b</sup> |       |                                         |      |
| UE von besonderem<br>Interesse <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NC <sup>b</sup> |       |                                         |      |
| <p>a: In der Studie WAYPOINT wurde die CRSwNP-Symptomatik mittels des NPSD und in der Studie SYNAPSE mittels VAS erfasst.</p> <p>b: Diese Endpunkte werden aufgrund fehlender Daten bzw. abweichender Definition nur auf Ebene der Einzelstudien dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                 |       |                                         |      |

In Tabelle 4-136 sind die Heterogenitäts-p-Werte für den indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab gelistet.

Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patient:innen umfasste und bei binären Ereignissen mindestens zehn Ereignisse pro Subgruppe auftraten (41).

Tabelle 4-136: p-Werte der Heterogenitätstests der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                            | Geschlecht | Alter (Jahre) | Anzahl<br>vorheriger NP-<br>Operationen | AERD   |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------------------|--------|
| <b>Morbidität</b>                                                                |            |               |                                         |        |
| <b>CRSwNP-Symptomatik in Woche 49-52</b>                                         |            |               |                                         |        |
| Veränderung des NCS zur Baseline                                                 | 0,4759     | 0,5577        | 0,7730                                  | 0,6858 |
| Veränderung der Verminderung/<br>des Verlusts des Riechvermögens<br>zur Baseline | 0,3830     | 0,4610        | 0,8947                                  | 0,4526 |
| Veränderung von nasalem<br>Ausfluss zur Baseline                                 | 0,5619     | 0,8192        | 0,9254                                  | 0,9903 |
| Veränderung von Schleim im<br>Rachenraum zur Baseline                            | 0,5681     | 0,3827        | 0,5108                                  | 0,6058 |

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                  | Geschlecht | Alter (Jahre) | Anzahl<br>vorheriger NP-<br>Operationen | AERD          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------------------|---------------|
| Veränderung von Gesichtsdruk/-schmerz zur Baseline                                                                                                                                                                     | 0,4601     | 0,7064        | 0,8500                                  | 0,5415        |
| <b>SNOT-22 in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                             |            |               |                                         |               |
| Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zur Baseline                                                                                                                                                                      | 0,2521     | 0,6363        | 0,4108                                  | 0,9981        |
| <b>Notfalltherapie bis Woche 52</b>                                                                                                                                                                                    |            |               |                                         |               |
| Zeit bis zur ersten NP-Operation                                                                                                                                                                                       | NE         | NE            | NE                                      | NE            |
| Zeit bis zur ersten NP-Operation oder ersten SCS-Therapie                                                                                                                                                              | NE         | NE            | NE                                      | NE            |
| <b>WPAI in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                |            |               |                                         |               |
| Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline                                                                                                                                             | 0,2016     | <b>0,0342</b> | 0,6473                                  | 0,3786        |
| <b>NPS in Woche 52</b>                                                                                                                                                                                                 |            |               |                                         |               |
| Veränderung des NPS zur Baseline                                                                                                                                                                                       | 0,1733     | 0,9948        | 0,8885                                  | 0,4307        |
| Verbesserung des NPS um $\geq 1$ Punkt                                                                                                                                                                                 | 0,2497     | 0,8297        | 0,1864                                  | <b>0,0278</b> |
| <b>Sicherheit</b>                                                                                                                                                                                                      |            |               |                                         |               |
| UE jeglichen Grades                                                                                                                                                                                                    | 0,4608     | 0,8770        | 0,3469                                  | 0,0570        |
| SUE (ohne Todesfälle)                                                                                                                                                                                                  | 0,5783     | 0,8331        | NA                                      | 0,9527        |
| Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024<br>Der Heterogenitäts-p-Wert für wurde anhand eines Cochran's Q-Test berechnet.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert<br>Quelle: (64) |            |               |                                         |               |

Im Folgenden werden je Subgruppe, die Endpunkte berichtet, bei denen ein signifikanter Heterogenitäts-p-Wert mittels Cochran's Q-Test für den Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab vorliegt. Zudem werden alle nicht signifikanten Ergebnisse in Anhang 4-G detailliert dargestellt.

Bei der Interpretation der Heterogenitätstests ist der Einfluss multiplen Testens zu berücksichtigen. Basierend auf der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  erhöht das Prüfen einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen die Wahrscheinlichkeit für das zufällige Auftreten falsch positive Ergebnisse.

**4.3.2.1.3.5.1 Geschlecht**

Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht (weiblich vs. männlich)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Heterogenitäts-p-Wert mittels Cochran's Q-Test für den indirekten Vergleich vorlag (Tabelle 4-136).

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

**4.3.2.1.3.5.2 Alter**

Tabelle 4-137: Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den kontinuierlichen Endpunkten (MMRM) für das Subgruppenmerkmal Geschlecht – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| Studie<br>Subgruppe<br>Endpunkt                                                               | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo |                       |                                                     |                                            | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo |                       |                                                      |                                            | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab                                   |                                                                                     |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                               | Tezepe-<br>lumab<br>n/N<br>(%)      | Placebo<br>n/N<br>(%) | ΔLS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>  | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>a</sup> | Mepoli-<br>zumab<br>n/N<br>(%)     | Placebo<br>n/N<br>(%) | ΔLS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>   | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>b</sup> | ΔLS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>                                    | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>c</sup>                                          | p-Wert <sup>d</sup> |
| <b>Alter (Jahre)</b>                                                                          |                                     |                       |                                                     |                                            |                                    |                       |                                                      |                                            |                                                                                       |                                                                                     |                     |
| <b>Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zur Baseline in Woche 52</b> |                                     |                       |                                                     |                                            |                                    |                       |                                                      |                                            |                                                                                       |                                                                                     |                     |
| ≥18 - <40                                                                                     | 32/37<br>(86,5)                     | 32/41<br>(78,0)       | -6,708<br>(4,501)<br>[-15,529;<br>2,113]<br>0,1371  | -0,345<br>(0,252)<br>[-0,839;<br>0,148]    | NA/64<br>(NA)                      | NA/52<br>(NA)         | -2,050<br>(4,477)<br>[-10,820;<br>6,730]<br>0,6450   | -0,090<br>(0,207)<br>[-0,500;<br>0,310]    | -4,658<br>(6,348)<br>[-17,100;<br>7,784];<br>0,4631                                   | -0,255<br>(0,326)<br>[-0,894;<br>0,383];<br>0,4331                                  | <b>0,0342</b>       |
| ≥40 - <65                                                                                     | 77/84<br>(91,7)                     | 65/90<br>(72,2)       | -7,602<br>(3,262)<br>[-13,995;<br>-1,209]<br>0,0205 | -0,349<br>(0,170)<br>[-0,682;<br>-0,017]   | NA/113<br>(NA)                     | NA/122<br>(NA)        | -8,300<br>(3,413)<br>[-14,990;<br>-1,610]<br>0,0150  | -0,340<br>(0,140)<br>[-0,610;<br>-0,060]   | 0,698 (4,721)<br>[-8,556;<br>9,952];<br>0,8825                                        | -0,009<br>(0,220)<br>[-0,441;<br>0,422];<br>0,9660                                  |                     |
| ≥65                                                                                           | 20/23<br>(87,0)                     | 16/16<br>(100,0)      | 6,479 (6,422)<br>[-6,108;<br>19,066]<br>0,3140      | 0,326<br>(0,338)<br>[-0,335;<br>0,988]     | NA/29<br>(NA)                      | NA/27<br>(NA)         | -19,030<br>(7,605)<br>[-33,930;<br>-4,120]<br>0,0140 | -0,760<br>(0,296)<br>[-1,340;<br>-0,180]   | <b>25,509</b><br><b>(9,954)</b><br><b>[6,000;</b><br><b>45,018];</b><br><b>0,0104</b> | <b>1,086</b><br><b>(0,449)</b><br><b>[0,206;</b><br><b>1,966];</b><br><b>0,0155</b> |                     |

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

| Studie<br>Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo |                       |                                                            |                                            | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo |                       |                                                            |                                            | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab        |                                            |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tezepe-<br>lumab<br>n/N<br>(%)      | Placebo<br>n/N<br>(%) | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>a</sup> | Mepoli-<br>zumab<br>n/N<br>(%)     | Placebo<br>n/N<br>(%) | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>b</sup> | $\Delta$ LS-MW<br>(SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g<br>(SE)<br>[95% KI] <sup>c</sup> | p-Wert <sup>d</sup> |
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Für alle NPSD-Items der Studie WAYPOINT (Skala: 0-3) wurden die Werte an die VAS-Werte der Studie SYNAPSE (Skala: 0-10) angepasst, indem sie mit dem Faktor 3,33 multipliziert wurden.</p> <p>b: Im Wesentlichen gleich zur Studie WAYPOINT mit folgenden Abweichungen: Für die Studie SYNAPSE wurden keine Angaben bezüglich der Kenward- und Roger-Methode und Korrektur kleiner Stichprobengrößen gemacht.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g &lt; 0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>d: Der Heterogenitäts-p-Wert für die <math>\Delta</math>LS-MW wurde anhand eines Cochran's Q-Test berechnet.</p> <p>Hinweis: Für den WPAI wurde Estimand 2 (ohne Ersetzung) verwendet. Eine <math>\Delta</math>LS-MWD &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab bzw. Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (64)</p> |                                     |                       |                                                            |                                            |                                    |                       |                                                            |                                            |                                                            |                                            |                     |



Für das Subgruppenmerkmal „Alter (18 - <40 Jahre vs. 40 - 64 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)“ konnte ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden (Tabelle 4-137). Jedoch lag keine Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über viele Endpunkte hinweg vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (18 - <40 Jahre vs. 40 - 64 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)“ ausgegangen.

#### **4.3.2.1.3.5.3 Anzahl vorheriger NP-Operationen**

Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorheriger NP-Operationen (1 vs. 2 vs.  $>2$ )“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Heterogenitäts-p-Wert mittels Cochran's Q-Test für den indirekten Vergleich vorlag (Tabelle 4-136).

**4.3.2.1.3.5.4 AERD**

Tabelle 4-138: Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den binären Endpunkten für das Subgruppenmerkmal AERD – Indirekter Vergleich von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab

| Studie<br>Subgruppe<br>Endpunkt                                      | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo |                       |                                                | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo |                       |                                             | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab           |                     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                      | Tezepe-<br>lumab<br>n/N<br>(%)      | Placebo<br>n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup>  | Mepoli-<br>zumab<br>n/N<br>(%)     | Placebo<br>n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>                   | p-Wert <sup>d</sup> |
| <b>AERD</b>                                                          |                                     |                       |                                                |                                    |                       |                                             |                                                               |                     |
| <b>Verbesserung des NPS um <math>\geq 1</math> Punkt in Woche 52</b> |                                     |                       |                                                |                                    |                       |                                             |                                                               |                     |
| Ja                                                                   | 21/25<br>(84,0)                     | 17/31<br>(54,8)       | 0,653 (0,185)<br>[0,454;<br>0,938];<br>0,0211  | 23/45<br>(51,1)                    | 13/63<br>(20,6)       | 0,400 (0,314)<br>[0,210;<br>0,720];<br>NA   | 1,632 (0,365)<br>[0,799;<br>3,336];<br>0,1792                 | <b>0,0278</b>       |
| Nein                                                                 | 91/119<br>(76,5)                    | 36/116<br>(31,0)      | 0,402 (0,147)<br>[0,302;<br>0,537];<br><0,0001 | 81/161<br>(50,3)                   | 44/138<br>(31,9)      | 0,630 (0,165)<br>[0,450;<br>0,860];<br>NA   | <b>0,639 (0,221)</b><br><b>[0,414;<br/>0,985];<br/>0,0426</b> |                     |

Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024

a: Das RR wurde mittels binomialer Regression mit Termen für Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet und die log link Funktion verwendet. In der RCT WAYPOINT wurden der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI anhand des Wald-Tests bestimmt. In der RCT SYNAPSE wurde das 95%-KI basierend auf der Score-Statistik (exaktes unbedingtes KI) und der p-Wert mit einem unbedingten exakten Test ermittelt. In der RCT WAYPOINT bzw. SYNAPSE begünstigt ein  $RR < 1$  Tezepelumab bzw. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo.

b: Aufgrund eines nicht konvergierenden RR-Modells wurde dieses angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen

c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein  $RR < 1$  begünstigt Tezepelumab.

d: Der Heterogenitäts-p-Wert wurde mittels eines Cochran's Q-Test berechnet.

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

| Studie<br>Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                                   | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs. Placebo |                       |                                               | SYNAPSE<br>Mepolizumab vs. Placebo |                       |                                             | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs. Mepolizumab |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                   | Tezepe-<br>lumab<br>n/N<br>(%)      | Placebo<br>n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a,b</sup> | Mepoli-<br>zumab<br>n/N<br>(%)     | Placebo<br>n/N<br>(%) | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR (SE)<br>[95% KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>         | p-Wert <sup>d</sup> |
| Hinweis: Für beide Studien wurde Estimand 1 (mit Ersetzung) verwendet.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (64) |                                     |                       |                                               |                                    |                       |                                             |                                                     |                     |

Für das Subgruppenmerkmal „AERD (ja vs. nein)“ konnte ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden (Tabelle 4-138). Jedoch lag keine Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über viele Endpunkte hinweg vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „AERD (ja vs. nein)“ ausgegangen.

#### 4.3.2.1.3.5.5 Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen

Für die patientenrelevanten Endpunkte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Zugehörigkeit zu einer der untersuchten Subgruppen auszugehen. Es zeigte sich über die Subgruppen hinweg ein konsistenter Behandlungseffekt von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Es traten vereinzelt nicht gleichgerichtete Effekte auf, die jedoch für keine der untersuchten Subgruppenmerkmale über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet werden konnten. Alle Ergebnisse der gesamten Analysepopulation mit der zugehörigen Ableitung des Zusatznutzen gelten daher für alle Patientensubgruppen.

#### 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).*

Tabelle 4-139: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

| Studie   | Quellen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAYPOINT | <b>Studiendokumente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR (7)</li> <li>• CSR-Addendum 1 (63)</li> <li>• CSP (5)</li> <li>• SAP (6)</li> <li>• Zusatzanalysen zur Studie WAYPOINT/indirekter Vergleich (64)</li> </ul> <b>Publikationen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipworth et al. 2025 (44)</li> </ul> <b>Registereinträge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinicalTrials.gov (56)</li> <li>• EU-CTR (57)</li> <li>• WHO ICTRP (58)</li> </ul> |

| Studie                                                                  | Quellen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SYNAPSE                                                                 | <b>Dossier – G-BA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modul 4A (8)</li> <li>• Separater Anhang 4-G zu Modul 4A (62)</li> <li>• IQWiG Nutzenbewertung (Addendum zum Auftrag A21-150) (42)</li> </ul> <b>Publikationen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mullol et al. 2024 (45)</li> <li>• Mullol et al. 2024 (47)</li> <li>• Desrosiers et al. 2024 (48)</li> <li>• Chupp et al. 2023 (49)</li> <li>• Fokkens et al. 2023 (50)</li> <li>• Hopkins et al. 2023 (51)</li> <li>• Fokkens et al. 2023 (52)</li> <li>• Bachert et al. 2022 (53)</li> <li>• Han et al. 2021 (54)</li> <li>• Luong et al. 2024 (55)</li> </ul> <b>Registereinträge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AMICE (59)</li> </ul> |
| Indirekte Vergleiche                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusatzanalysen zur Studie WAYPOINT/indirekter Vergleich (64)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 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 4-140: 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 |                                       |                         |
| Nicht zutreffend. |                                    |                                                                                                  |             |                      |                                       |                         |

*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 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie            | <Mortalität | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|-------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |             |                                              |            |            |            |

**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 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie            | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. |                     |

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 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie            | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                |                                        |                                          |                            |

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 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |              |                                              |            |            |            |

#### 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 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie            | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. |                     |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Da keine direkt vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT identifiziert werden konnte, bilden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit der zVT Mepolizumab die Grundlage der Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.3.2.1.3). Hierfür wurden die Studien WAYPOINT (Tezepelumab) und SYNAPSE (Mepolizumab) herangezogen. Die beiden Studien stellen die pivotalen, zulassungsbegründenden Studien von Tezepelumab bzw. Mepolizumab im vorliegenden AWG der Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, dar.

### Studienqualität

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte durch ein IWRS in die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (China, Japan und ROW), vorangegangene NP-Operationen und komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD verwendet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfarzt:innen und Sponsoren waren aufgrund des doppelblinden Studiendesigns bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet. (Abschnitt 4.3.2.1.2 und Anhang 4-E).

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Die Patient:innen wurden mithilfe des RAMOS NG, einem IRT, im Verhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert. Patient:innen, Prüfarzt:innen, und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet (Abschnitt 4.3.2.1.2 und Anhang 4-E).

Die Ähnlichkeit der Studie WAYPOINT im Vergleich zur Studie SYNAPSE wurde anhand des Studiendesigns, der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators und der Operationalisierung der Endpunkte beurteilt (Abschnitt 4.3.2.1.2.3). Basierend auf dem CONSORT-Statement für RCT werden das Design und die Methodik für jede Studie getrennt beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E).

Um einen aussagekräftigen indirekten Vergleich zur zVT Mepolizumab durchführen zu können, wurde die im Mepolizumab-Dossier verwendete statistische Vorgehensweise für die Studie SYNAPSE auf die Studie WAYPOINT übertragen. Folgende Hauptanpassungen wurden zur Angleichung der statistischen Methodik vorgenommen: Es wurden identische Estimand-Strategien (mit und ohne Ersetzung der Daten nach NP-Operation) verwendet, MMRM-Analysen für kontinuierliche Endpunkte durchgeführt und die Terme in den statistischen Modellen angeglichen. Die Methodik der statistischen Analysen ist im Detail Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Zudem wurden in die Studie SYNAPSE nur Patient:innen, die mindestens eine frühere NP-Operation in den letzten zehn Jahren aufwiesen, eingeschlossen. In die Studie WAYPOINT dagegen wurden Patient:innen eingeschlossen, die eine schwere CRSwNP aufwiesen und bei denen durch die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wurde. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten, erfolgte die Analyse der Endpunkte der Studie WAYPOINT für die Population der Patient:innen, die eine vorherige Operation aufwiesen.

In der Gesamtschau sind die Studien WAYPOINT und SYNAPSE miteinander vergleichbar und für einen indirekten Vergleich geeignet. Es handelt sich um RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben. Falls Unterschiede bestanden, wurde die Operationalisierung der Studie WAYPOINT an die Studie SYNAPSE angepasst. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie den möglichen Begleitbehandlungen stellen die hinreichende Ähnlichkeit nicht infrage. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

### **Validität der Endpunkte**

In Abschnitt 4.3.2.1.3 wurden die Ergebnisse der Einzelstudien WAYPOINT und SYNAPSE zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einander gegenübergestellt und ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Tezepelumab und der zVT Mepolizumab durchgeführt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

### **Evidenzstufe**

Bei den zugrundeliegenden Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-verblindete Studien der Phase III mit der Evidenzstufe 1b. Die Grundlage der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bildet der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher mit der Evidenzstufe 3.

#### 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 Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab als *Add-on*-Therapie mit INCS für erwachsene Patient:innen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Grundlage der Bewertung bildet der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Tezepelumab und Mepolizumab anhand der jeweiligen Zulassungsstudien, WAYPOINT und SYNAPSE.

In Tabelle 4-146 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien WAYPOINT (Population mit vorheriger Operation) und SYNAPSE, der zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst. Zudem zeigt Tabelle 4-146 die Ergebnisse der Studie WAYPOINT.

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte

| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                       | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert     | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens                    |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                         |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert.    |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| <b>Morbidität</b>                                                         |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| <b>CRSwNP-Symptomatik<sup>a,b,c</sup></b>                                 |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| <b>NCS</b>                                                                |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : <b>0,532 (0,092)</b><br><b>[0,444; 0,637];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: 0,782 (0,134)<br>[0,601; 1,017];<br>0,0665                                                    | Anhaltspunkt<br>für einen<br>geringen<br>Zusatznutzen <sup>l</sup>       |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,640 (0,078)</b><br><b>[0,549; 0,745];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,735 (0,103)</b><br><b>[0,601; 0,900];</b><br><b>0,0028</b>                               |                                                                          |
| <b>Verminderung/<br/>Verlust des Riechvermögens</b>                       |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR: <b>0,255 (0,196)</b><br><b>[0,173; 0,375];</b><br><b>&lt;0,0001</b>               | RR: <b>0,455 (0,254)</b><br><b>[0,277; 0,748];</b><br><b>0,0019</b>                               | Anhaltspunkt<br>für einen<br>erheblichen<br>Zusatznutzen <sup>l</sup>    |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,342 (0,167)</b><br><b>[0,247; 0,475];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,469 (0,212)</b><br><b>[0,310; 0,710];</b><br><b>0,0003</b>                               |                                                                          |
| <b>Nasaler Ausfluss</b>                                                   |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : <b>0,481 (0,109)</b><br><b>[0,388; 0,595];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,707 (0,146)</b><br><b>[0,531; 0,941];</b><br><b>0,0175</b>                               | Anhaltspunkt<br>für einen<br>beträchtlichen<br>Zusatznutzen <sup>l</sup> |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,588 (0,093)</b><br><b>[0,490; 0,706];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: <b>0,676 (0,115)</b><br><b>[0,540; 0,848];</b><br><b>0,0007</b>                               |                                                                          |
| <b>Schleim im Rachenraum</b>                                              |                                                                                       |                                                                                                   |                                                                          |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : <b>0,605 (0,111)</b><br><b>[0,487; 0,752];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: 0,853 (0,149)<br>[0,636; 1,143];<br>0,2865                                                    | Zusatznutzen<br>nicht belegt                                             |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,723 (0,098)</b><br><b>[0,596; 0,876];</b><br><b>0,0009</b>     | RR: 0,803 (0,121)<br>[0,633; 1,018];<br>0,0698                                                    |                                                                          |

| <b>Studie</b><br><b>Nutzendimension/ Endpunkt</b>                                                                                                                                        | <b>WAYPOINT</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Placebo</b><br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                                                                             | <b>Indirekter Vergleich</b><br><b>Tezepelumab vs.</b><br><b>Mepolizumab</b><br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                         | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Gesichtsdruck/-schmerz</b><br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,577 (0,123)</b><br><b>[0,454; 0,734];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,693 (0,110)</b><br><b>[0,559; 0,858];</b><br><b>0,0008</b>     | RR: 0,813 (0,160)<br>[0,594; 1,113];<br>0,1963<br><br>RR: 0,805 (0,134)<br>[0,620; 1,047];<br>0,1054                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                 |
| <b>SNOT-22</b> <sup>a,b,c</sup>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                           |
| Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)                                      | RR <sup>d</sup> : <b>0,527 (0,103)</b><br><b>[0,431; 0,646];</b><br><b>&lt;0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,620 (0,091)</b><br><b>[0,518; 0,741];</b><br><b>&lt;0,0001</b> | RR: 0,799 (0,142)<br>[0,605; 1,055];<br>0,1138<br><br>RR: <b>0,774 (0,119)</b><br><b>[0,614; 0,978];</b><br><b>0,0314</b>                      | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>l</sup> |
| <b>Notfalltherapie</b> <sup>a,b,c,f</sup>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                           |
| <b>NP-Operation</b><br>Zeit bis zur ersten NP-Operation bis Woche 52                                                                                                                     | HR: <b>0,044 (1,027)</b><br><b>[0,006; 0,331];</b><br><b>0,0024</b>                                                                                                                | HR: <b>0,103 (1,065)</b><br><b>[0,013; 0,831];</b><br><b>0,0328</b>                                                                            | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| <b>SCS-Therapie</b><br>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie bis Woche 52<br><br>Anteil der Patient:innen mit $\geq 1$ SCS-Therapie                                                           | HR: <b>0,051 (1,025)</b><br><b>[0,007; 0,378];</b><br><b>0,0036</b><br><br>RR: <b>0,085 (0,727)</b><br><b>[0,020; 0,353];</b><br><b>0,0007</b>                                     | HR: <b>0,074 (1,041)</b><br><b>[0,010; 0,565];</b><br><b>0,0121</b><br><br>RR: <b>0,123 (0,745)</b><br><b>[0,029; 0,531];</b><br><b>0,0049</b> | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| <b>NP-Operation oder SCS-Therapie</b><br>Zeit bis zur ersten NP-Operation oder SCS-Therapie bis Woche 52                                                                                 | HR: <b>0,022 (1,015)</b><br><b>[0,003; 0,160];</b><br><b>0,0002</b>                                                                                                                | HR: <b>0,031 (1,030)</b><br><b>[0,004; 0,233];</b><br><b>0,0007</b>                                                                            | Supportive Darstellung <sup>m</sup>                       |
| <b>WPAI</b> <sup>g,h</sup>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                           |
| <b>Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten</b><br><br>Veränderung in Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)                                                                       | $\Delta$ LS-MW:<br><b>-5,588 (2,752)</b><br><b>[-10,982; -0,194];</b><br><b>0,0434</b><br><br>Hedges' g:<br>-0,226 (0,129)<br>[-0,479; 0,027]                                      | $\Delta$ LS-MW:<br>2,212 (3,708)<br>[-5,056; 9,479];<br>0,5508<br><br>Hedges' g:<br>0,104 (0,168)<br>[-0,225; 0,433]                           | Zusatznutzen nicht belegt                                 |

| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                                                                                                | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert                                                                                          | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert    | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ACQ-5 <sup>a,b,c</sup>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |                                                       |
| Verbesserung um ≥15% in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)                                                                                                                  | RR <sup>d</sup> : <b>0,523 (0,193)</b><br><b>[0,358; 0,763];</b><br><b>0,0008</b>                                                                                          | RR: 0,817 (0,258)<br>[0,493; 1,354];<br>0,4326                                                       | Zusatznutzen<br>nicht belegt                          |
| NPS <sup>a,b,c</sup>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |                                                       |
| Verbesserung um ≥1 Punkt in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)                                                                                                              | RR: <b>0,459 (0,118)</b><br><b>[0,364; 0,578];</b><br><b>&lt;0,0001</b>                                                                                                    | RR: 0,820 (0,184)<br>[0,572; 1,175];<br>0,2797                                                       | Supportive<br>Darstellung <sup>n</sup>                |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |                                                       |
| SF-36 <sup>a,b,c</sup>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |                                                       |
| <b>Körperliche Gesundheit (PCS)</b><br>Verbesserung um ≥15% in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um ≥15% in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung) | RR <sup>d</sup> : <b>0,473 (0,193)</b><br><b>[0,324; 0,692];</b><br><b>0,0001</b><br><br>RR <sup>d</sup> : <b>0,588 (0,175)</b><br><b>[0,417; 0,829];</b><br><b>0,0024</b> | RR: 1,155 (0,278)<br>[0,670; 1,991];<br>0,6044<br><br>RR: 1,069 (0,244)<br>[0,662; 1,725];<br>0,7858 | Zusatznutzen<br>nicht belegt                          |
| <b>Psychische Gesundheit (MCS)</b><br>Verbesserung um ≥15% in<br>Woche 52<br>Estimand 1 (mit Ersetzung)<br><br>Verbesserung um ≥15% in<br>Woche 52<br>Estimand 2 (ohne Ersetzung)  | RR <sup>d</sup> : 0,735 (0,211)<br>[0,486; 1,111];<br>0,1443<br><br>RR <sup>d</sup> : 0,808 (0,204)<br>[0,542; 1,205];<br>0,2961                                           | RR: 1,563 (0,307)<br>[0,856; 2,855];<br>0,1461<br><br>RR: 1,188 (0,279)<br>[0,688; 2,052];<br>0,5355 |                                                       |
| Sicherheit <sup>e,i,j</sup>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |                                                       |
| <b>Schwere UE</b>                                                                                                                                                                  | RR: 0,936 (0,401)<br>[0,427; 2,052];<br>>0,999                                                                                                                             | NA <sup>k</sup>                                                                                      | Zusatznutzen<br>nicht belegt                          |
| <b>SUE (ohne Todesfälle)</b>                                                                                                                                                       | RR: 0,817 (0,460)<br>[0,332; 2,010];<br>0,8087                                                                                                                             | RR: 0,907 (0,601)<br>[0,279; 2,947];<br>0,8707                                                       | Zusatznutzen<br>nicht belegt                          |
| <b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>                                                                                                                                         | RR: 0,510 (1,219)<br>[0,047; 5,567];<br>>0,999                                                                                                                             | RR: 0,523 (1,406)<br>[0,033; 8,228];<br>0,6449                                                       |                                                       |
| <b>UE, die zum Tod führten</b>                                                                                                                                                     | RR: 0,340 (1,629)<br>[0,014; 8,284];<br>>0,999                                                                                                                             | RR: 0,349 (2,577)<br>[0,002; 54,495];<br>0,6827                                                      |                                                       |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                 | Es trat kein statistisch signifikantes Ereignis auf.                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                       |



| Studie<br>Nutzendimension/ Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WAYPOINT<br>Tezepelumab vs.<br>Placebo<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Indirekter Vergleich<br>Tezepelumab vs.<br>Mepolizumab<br>Effektschätzer (SE)<br>[95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024</p> <p>a: Das RR wurde mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben.</p> <p>b: In der RCT WAYPOINT begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein <math>RR &lt; 1</math> begünstigt Tezepelumab.</p> <p>d: Aufgrund von nicht konvergierenden RR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen.</p> <p>e: Das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder &gt;2)/OCS-Therapien für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1, &gt;1) als Kovariaten berechnet. Aufgrund fehlender Ereignisse von NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde hier das einzige Entscheidungsdatum zur Operation herangezogen. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein <math>HR &lt; 1</math> Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>f: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein <math>HR &lt; 1</math> begünstigt Tezepelumab.</p> <p>g: Die LS-MW, <math>\Delta</math>LS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in den geschätzten Varianz-Kovarianzen der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log(e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Eine <math>\Delta</math>LS-MW &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab gegenüber Placebo.</p> <p>h: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine <math>\Delta</math>LS-MW und ein Hedges' g &lt; 0 einen Vorteil für Tezepelumab an.</p> <p>i: Das RR und das zugehörige 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI-Werte werden angegeben. Der p-Wert wurde in der RCT WAYPOINT mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor das RR geschätzt wurde. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein <math>RR &lt; 1</math> Tezepelumab im Vergleich zu Placebo.</p> <p>j: Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher werden die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI und p-Werte angegeben.</p> <p>k: Angaben zu schweren UE waren nur für die Studie WAYPOINT verfügbar.</p> <p>l: Basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung).</p> <p>m: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Einzelkomponenten NP-Operation und SCS-Therapie.</p> <p>n: Der NPS ist nicht patientenrelevant, wird jedoch als primärer Endpunkt der Studie WAYPOINT supportiv dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                   |                                                                                                   |                                                       |

In der Zulassungsstudie WAYPOINT wurden Vorteile für Tezepelumab gegenüber Placebo in den Nutzendimensionen Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, nachgewiesen (Abschnitt 4.3.2.1.3, Tabelle 4-146).

Im Folgenden wird der Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab abgeleitet (Tabelle 4-146).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt, wenn möglich, basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung), da es sich nach Ansicht des IQWiG im vorliegenden AWG um die bevorzugte Analysealternative handelt.

### ***Mortalität***

Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

### ***Morbidität***

#### *CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)*

Die CRSwNP-Symptomatik wurde patientenberichtet anhand der Leitsymptome nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss (anteriore Rhinorrhoe), Schleim im Rachenraum (posteriore Rhinorrhoe) und Gesichtsdruck/-schmerz erfasst. Diese sind bei Patient:innen im vorliegenden AWG bzw. waren bei den Patient:innen bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE von schwerer Ausprägung und konnten durch Anwendung der Standardtherapie, INCS, sowie durch Notfalltherapien wie SCS oder NP-Operationen nicht kontrolliert werden.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasale Kongestion (NCS) um  $\geq 15\%$ . Das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, war unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 36,0% verringert (WAYPOINT), während die Verringerung im Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo nur 13,0% betrug (SYNAPSE). Damit war das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, unter Behandlung mit Tezepelumab um 26,5% niedriger als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,735 [0,601; 0,900],  $p = 0,0028$ ). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Für die Verbesserung des Symptoms Verminderung/ Verlust des Riechvermögens um  $\geq 15\%$  zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab war das Risiko, von einer Verminderung/einem Verlust des Riechvermögens betroffen zu sein, im Vergleich zu Placebo 65,8% niedriger (WAYPOINT), wohingegen der Unterschied unter Behandlung mit Mepolizumab gegenüber Placebo nur 27,0% betrug (SYNAPSE). Damit ist das Risiko, eine Verminderung bzw. den Verlust des Geruchssinns zu erleiden, unter Tezepelumab um 53,1% geringer als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,469 [0,310; 0,710];  $p = 0,0003$ ). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasaler Ausfluss um  $\geq 15\%$  zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Das Risiko, nasalen Ausfluss zu erleiden, war bei einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 41,2% verringert (WAYPOINT), während unter Mepolizumab gegenüber Placebo die Reduktion nur bei 13% lag. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab ist somit das Risiko von nasalem Ausfluss um 32,4% niedriger als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,676 [0,540; 0,848],  $p = 0,0007$ ). Dies resultiert in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Zudem war der Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich schneller als unter Mepolizumab bezüglich der Reduktion der Symptome nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens und nasaler Ausfluss.

Für die Verbesserung der Symptome Schleim im Rachenraum und Gesichtsdruck/-schmerz um  $\geq 15\%$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tezepelumab und Mepolizumab. Ein Zusatznutzen ist somit für beide Symptome nicht belegt.

Es resultiert für Tezepelumab für den Endpunkt CRSwNP-Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab. Dieser basiert maßgeblich auf dem sehr deutlichen Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Riechvermögens unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Die Verminderung bzw. der Verlust des Riechvermögens stellt für die Patient:innen mit schwerer CRSwNP häufig das Symptom dar, das sie am deutlichsten beeinträchtigt.

### *SNOT-22*

Beim SNOT-22 handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität sowie der Symptomlast. Die CRSwNP-Patient:innen stufen den Schweregrad und die Auswirkung der Leitsymptome (nasale Kongestion, Verminderung/ Verlust des Riechvermögens, Gesichtsdruck und -schmerz sowie Rhinorrhoe) sowie weiterer Begleitsymptome ein. Bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE wiesen die Patient:innen einen SNOT-22-Score auf, der als „schwer“ zu klassifizieren war.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des SNOT-22 um  $\geq 15\%$  (RR [95%-KI]: 0,774 [0,614; 0,978],  $p = 0,0314$ ). Insgesamt resultiert daraus für Tezepelumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab.

#### *Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie)*

Jede chirurgische Nasenpolypenentfernung als invasives Verfahren birgt potenziell schwerwiegende Risiken und es kommt häufig zur Neubildung der Nasenpolypen und somit zum Rezidiv der Erkrankung. Bei einer SCS-Therapie geht die Behandlung häufig mit schweren Nebenwirkungen einher. Insgesamt stellen operative Eingriffe sowie die Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einer NP-Operation oder einer SCS-Therapie eine hohe Belastung für die Patient:innen dar, die deren Lebensqualität beeinträchtigen. Die Reduktion von Notfalltherapien ist daher ein wichtiges Therapieziel bei CRSwNP-Patient:innen.

Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, während im Placebo-Arm 20 tatsächliche NP-Operationen erfolgten. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten 18 tatsächliche NP-Operationen im Mepolizumab-Arm auf und 46 im Placebo-Arm. Das Risiko für eine NP-Operation bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Placebo um 95,6% reduziert werden (WAYPOINT), wohingegen die Verringerung von Mepolizumab gegenüber Placebo nur bei 57,0% lag (SYNAPSE). Im indirekten Vergleich kann durch Tezepelumab gegenüber Mepolizumab das Risiko für eine NP-Operation statistisch signifikant um 89,7% verringert werden (HR [95%-KI]: 0,103 [0,013; 0,831],  $p = 0,0328$ ). Es ergibt sich für den Endpunkt NP-Operation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab, der in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab resultiert.

Auch die Reduktion des Risikos einer SCS-Therapie war unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich höher als unter Mepolizumab (jeweils im Vergleich zu Placebo). Das Risiko für eine SCS-Therapie bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Mepolizumab statistisch signifikant um 92,6% verringert werden (HR [95%-KI]: 0,074 [0,010; 0,565],  $p = 0,0121$ ). Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Anteil der Patient:innen mit  $\geq 1$  SCS-Therapie (RR [95%-KI]: 0,123 [0,029; 0,531],  $p = 0,0049$ ). Daraus resultiert insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

#### *WPAI*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten).

### *ACQ-5*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des ACQ-5.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen sich für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab zum Teil sehr deutliche Vorteile in der Symptomatik, eine Verbesserung des SNOT-22-Scores sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten NP-Operation und SCS-Einnahme. Insgesamt lässt sich daraus ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *SF-36*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Summenscores des SF-36 für PCS und für MCS.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

### ***Sicherheit***

Hinsichtlich der Gesamtraten für schwere UE, SUE (ohne Todesfälle), UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, sowie UE von besonderem Interesse, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, sowohl im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab als auch innerhalb der Studie WAYPOINT gegenüber Placebo.

Zusammengefasst hat Tezepelumab ein gutes und unbedenkliches Sicherheitsprofil. Für die Nutzendimension Sicherheit ist ein Zusatznutzen, aber auch ein etwaiger Nachteil, gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, stellt die *Add-on*-Therapie mit Tezepelumab eine hochwirksame, zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption der schweren, unkontrollierten CRSwNP dar.

Die bisher verfügbaren konventionellen Therapien, wie Nasespülungen und langanhaltende INCS-Behandlungen, sowie SCS und NP-Operationen, wirken rein symptomatisch/unspezifisch und nicht gezielt auf die zugrundeliegende systemische Entzündung, weisen keinen bzw. keinen langanhaltenden Effekt auf und/oder bringen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich. Die Patient:innen im vorliegenden AWG, die durch ihre bestehende Therapie keine Kontrolle der schweren CRSwNP erreichen, erfahren durch die Erkrankung eine jahre- bzw. lebenslange Beeinträchtigung durch die mitunter schwerwiegenden, anhaltenden Symptome. Seit dem Jahr 2019 stehen für diese Patient:innen Biologika, wie Mepolizumab, zur Verfügung. Es sprechen jedoch nicht alle Patient:innen auf die bisher zur Verfügung stehenden Biologika an. Bislang liegt kein spezifischer Wirkstoff für die Behandlung von CRSwNP vor, der früher in der Entzündungskaskade ansetzt.

Tezepelumab blockiert hochspezifisch die Rezeptorbindung des in der Entzündungskaskade übergeordneten TSLP und hemmt dadurch die Produktion nachgelagerter entzündlicher Zytokine und Effektorzellen. Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden biologischen Therapieoptionen, früher in der Entzündungskaskade und direkt am geschädigten Nasenschleimhautepithel bei Patient:innen mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP an.

Die Ergebnisse der Studie WAYPOINT sowie des im vorliegenden Dossier durchgeführten indirekten Vergleichs gegenüber Mepolizumab zeigen eine Translation des Wirkmechanismus in die medizinische Versorgungsrealität der Patient:innen:

- Im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab zeigen sich hinsichtlich der Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Tezepelumab. So bestehen Vorteile gegenüber Mepolizumab bei der CRSwNP-Symptomatik in den Items „NCS“, „Verminderung/ Verlust des Riechvermögens“ und „nasaler Ausfluss“. Zudem verbessert sich der SNOT-22-Gesamtscore, der als wichtiges klinisches Maß für die Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen/emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis gilt, unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Weiterhin ist die Notwendigkeit für NP-Operationen unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab deutlich reduziert. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte unter Verwendung von aneinander angepassten Analysepopulationen und -methoden der beiden Einzelstudien.
- Die Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit der von Mepolizumab.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das gute und unbedenkliche Sicherheitsprofil von Biologikatherapien.

Die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigen die Relevanz von Tezepelumab im vorliegenden AWG, in der das Erreichen einer anhaltenden klinischen Kontrolle der Symptome bei kalkulierbaren, geringen Nebenwirkungen, angestrebt wird. Zudem überzeugt Tezepelumab durch einen schnellen Wirkeintritt.

Insgesamt lassen sich eindruckliche Vorteile für eine Behandlung mit Tezepelumab, sowohl gegenüber Placebo als auch im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab, feststellen und somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

#### 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 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                                                              | Ausmaß des Zusatznutzens                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                       |                                                    |

#### 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.

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche konnte keine direkt vergleichende RCT mit Tezepelumab und der zVT Mepolizumab oder Dupilumab oder Omalizumab im AWG identifiziert werden. Daher wurde in einem zweiten Schritt nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Da die drei Therapien, Mepolizumab, Dupilumab und Omalizumab, vom G-BA als gleichwertige Behandlungsoptionen angesehen werden, wurde Mepolizumab für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT gewählt. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde daher nach der zVT Mepolizumab und dem Brückenkompator Placebo ergänzend zur Standardtherapie mit INCS gesucht. Hierbei wurde die im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Mepolizumab herangezogene Studie SYNAPSE (Studie 205687) als relevante Studie identifiziert (Abschnitt 4.2.3 sowie Abschnitt 4.3.2.1.1).

Im vorliegenden Dossier wird gemäß den Ergebnissen der Literaturrecherche ein indirekter Vergleich von Tezepelumab (Studie WAYPOINT) gegenüber der zVT Mepolizumab (Studie SYNAPSE) dargestellt. Bei allen, im Rahmen des indirekten Vergleiches herangezogenen Studien, handelt es sich um RCT. Die Methodik zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wird in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.



Die Ähnlichkeit der Studie WAYPOINT im Vergleich zur Studie SYNAPSE wurde anhand des Studiendesigns, der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators und der Operationalisierung der Endpunkte beurteilt (Abschnitt 4.3.2.1.2.3). Die Gegenüberstellung der Studien zeigt, dass beides RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial sind. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben. Falls Unterschiede bestanden, wurde die Operationalisierung der Studie WAYPOINT an die Studie SYNAPSE angepasst. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien nach Zuschnitt der Population der Studie WAYPOINT auf Patient:innen mit vorheriger NP-Operation hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika und den möglichen Begleitbehandlungen stellen die hinreichende Ähnlichkeit nicht infrage. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>1</sup>, Molenberghs 2010<sup>2</sup>).

<sup>1</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>2</sup> 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 2006<sup>3</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>4</sup>) 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.

---

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

<sup>4</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Tezspire® (Tezepelumab) [Stand: Oktober 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-104. 2025.
3. Wong SS, 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):451-5.
4. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 Cochrane, 2024 2024.
5. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1 Tezepelumab - D5242C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2024.
6. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Tezepelumab - D5242C00001. Appendix 16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2024.
7. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Tezepelumab D5242C00001. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT). 2025.
8. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala) Modul 4 A. 2021.
9. O'Quinn S, Shih VH, Martin UJ, Meyers O, Crooks P, Bailey J, et al. Measuring the patient experience of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: qualitative development of a novel symptom diary. Int Forum Allergy Rhinol. 2022;12(8):996-1005.
10. Shih VH, Slagle AF, Ivanescu C, Flore G, Meyers O, Kreindler J, et al. Psychometric Validation and Meaningful Change Thresholds of the New Nasal Polyposis Symptom Diary. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023;132(12):1638-48.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

12. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1).
13. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S3-21.
14. Hopkins C, Mullol J, Khan AH, Lee SE, Wagenmann M, Hellings P, et al. Impact of Dupilumab on Sinonasal Symptoms and Outcomes in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;170(4):1173-82.
15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). 2020.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). 2022.
18. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-54.
19. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. Clin Otolaryngol. 2012;37(4):276-82.
20. Gregorio LL, Andrade JS, Caparroz FA, Saraceni Neto P, Kosugi EM. Influence of age and gender in the normal values of Sino Nasal Outcome Test-22. Clin Otolaryngol. 2015;40(2):115-20.
21. Lange B, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen AD. The Sinonasal Outcome Test 22 score in persons without chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol. 2016;41(2):127-30.
22. Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjerner L, von Buchwald C, et al. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. Rhinology. 2024;62(3):287-98.
23. Khademi S, Kazemi A, Divanbeigi R, Afzalzadeh M. A review of the revisions and complications management procedure in sinus surgery. Journal of family medicine and primary care. 2022;11(3):887-95.

24. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2017;127(3):550-5.
25. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *Journal of asthma and allergy*. 2018:193-204.
26. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *bmj*. 2017;357.
27. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
28. Peters AT, Heffler E, Buchheit KM, Fujieda S, Nash S, Xia C, et al. Comparing Baseline Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps with and without Asthma in the AROMA Registry. *J Asthma Allergy*. 2025;18:1041-9.
29. Hall R, Trennery C, Chan R, Gater A, Bradley H, Sikirica MV, et al. Understanding the Patient Experience of Severe, Recurrent, Bilateral Nasal Polyps: A Qualitative Interview Study in the United States and Germany. *Value Health*. 2020;23(5):632-41.
30. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-21.
31. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-8.
32. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133-41.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Asthma). 2021.
34. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Rhinosinusitis S2k-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012. 2017.
35. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS<sub>wNP</sub>) and biologics: definitions and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(1):29-36.

36. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-31 e14.
37. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(3):595-605.
38. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1306 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
40. Sedaghat AR, Campbell RG, Douglas RG, Fokkens WJ, Hamizan AW, Korban ZR, et al. Outcome measures for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2024;62(Supplement 34; 4, 1 - 31):1-37.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1347 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Addendum zum Auftrag A21-150. 2022.
43. 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):683-91.
44. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine.* 2025;0(0).
45. Mullol J, Fokkens WJ, Smith SG, Keeley T, Zhang L, Howarth P, et al. The impact of mepolizumab on sleep impairment in CRSwNP: post hoc analyses of SYNAPSE and MUSCA. *Rhinology.* 2024;62(6):669-80.
46. Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzaki I, Bachert C, et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. *Rhinology.* 2024;62(5):576-89.
47. Mullol J, Lund VJ, Wagenmann M, Han JK, Sousa AN, Smith SG, et al. Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE. *Rhinology.* 2024;62(3):320-9.
48. Desrosiers M, Diamant Z, Castelnovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2024;14(1):18-31.

49. Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, et al. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(11):3504-12 e2.
50. Fokkens W, Trigg A, Lee SE, Chan RH, Diamant Z, Hopkins C, et al. Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study. *J Patient Rep Outcomes.* 2023;7(1):4.
51. Hopkins C, Han JK, Lund VJ, Bachert C, Fokkens WJ, Diamant Z, et al. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP. *Rhinology.* 2023;61(2):108-17.
52. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. *Allergy.* 2023;78(3):812-21.
53. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1711-21 e6.
54. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1141-53.
55. Luong AU, Levy JM, Klimek L, Harvey RJ, Silver J, Smith SG, et al. Peak nasal inspiratory flow assessment of polyp size and response from SYNAPSE. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2024;3(4):100327.
56. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Tezepelumab in Participants With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (WAYPOINT). 2025.
57. EU-CTR. 2020-003062-39. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT). 2025.
58. WHO ICTRP. JPRN-jRCT2031210110. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. 2025.
59. AMICE. Synopsis for study 205687. A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps - SYNAPSE (StudY in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab). 2020.

60. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT). 2024.
61. WHO ICTRP. NCT04607005. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) MERIT Scientific title: A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group Phase III Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of 100 mg SC Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) / Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) MERIT: Mepolizumab in Eosinophilic Chronic RhinosinusITis Study. 2024.
62. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala) Separater Anhang 4-G zu Modul 4 A. 2021.
63. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 Tezepelumab-D5242C00001. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT). 2025.
64. AstraZeneca GmbH. Zusatzanalysen zur Studie WAYPOINT/indirekter Vergleich. 2025.
65. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze, Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Juni 2024]. 2024.
66. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: Oktober 2025]. 2025.
67. Starry A, Hardtstock F, Wilke T, Weihing J, Ultsch B, Wernitz M, et al. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Germany-A claims data study. *Allergy*. 2022;77(9):2725-36.
68. Pfaar O, Beule AG, Laudien M, Stuck BA, erweiterte Leitliniengruppe Biologika bei CRSwNP. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). 2023.



**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):

|                        |                                                                                                                                                           |                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                      |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>1</sup> 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**

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                           |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                     |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                       |
| <b>Suchfilter</b>      | - <sup>a</sup>                                 |

| #                                                                                                                     | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1                                                                                                                     | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 260      |
| 2                                                                                                                     | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7        |
| 3                                                                                                                     | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25       |
| 4                                                                                                                     | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0        |
| 5                                                                                                                     | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 21       |
| 6                                                                                                                     | 1572943-04-4.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12       |
| 7                                                                                                                     | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 8                                                                                                                     | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 9                                                                                                                     | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 10                                                                                                                    | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 11                                                                                                                    | 1670289-39-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 12                                                                                                                    | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13                                                                                                                    | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 270      |
| 14                                                                                                                    | exp Rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 15                                                                                                                    | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5732     |
| 16                                                                                                                    | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 425      |
| 17                                                                                                                    | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2076     |
| 18                                                                                                                    | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 19                                                                                                                    | 14 or 15 or 16 or 17 or 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6950     |
| 20                                                                                                                    | 13 and 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13       |
| 21                                                                                                                    | remove duplicates from 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9        |
| a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |

|                        |                                                                                                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE                                                                                                                                                      |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                                                                                                   |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                     |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 <sup>a</sup><br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 363      |
| 2  | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 17       |
| 3  | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14       |
| 4  | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2        |
| 5  | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9        |
| 6  | 1572943-04-4.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 7  | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 8  | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 9  | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1        |
| 10 | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 11 | 1670289-39-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 12 | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 368      |
| 14 | exp Rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 883      |
| 15 | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 56647    |
| 16 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2737     |
| 17 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15064    |
| 18 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4        |
| 19 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 61600    |
| 20 | 13 and 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 41       |
| 21 | exp randomized controlled trial/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 649023   |
| 22 | controlled clinical trial.pt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 95742    |
| 23 | randomi#ed.ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 847352   |
| 24 | placebo.ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 262471   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | clinical trials as topic.sh.           | 205862  |
| 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomly.ab.                           | 470054  |
| 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | trial.ti.                              | 347170  |
| 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 | 1771042 |
| 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | exp animals/ not humans.sh.            | 5380518 |
| 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28 not 29                              | 1636377 |
| 31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomized controlled trial.pt.        | 646974  |
| 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomi#ed.mp.                         | 1212587 |
| 33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | placebo*.mp.                           | 285686  |
| 34                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31 or 32 or 33                         | 1293303 |
| 35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 and 30                              | 8       |
| 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 and 34                              | 7       |
| 37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35 or 36                               | 8       |
| 38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | limit 37 to (english or german)        | 8       |
| 39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | remove duplicates from 38              | 8       |
| <p>a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.</p> <p>b: 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.</p> |                                        |         |

|                        |                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                     |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                   |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | exp tezepelumab/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1323     |
| 2  | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1371     |
| 3  | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 43       |
| 4  | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 73       |
| 5  | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1        |
| 6  | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 36       |
| 7  | 1572943-04-4.rn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1234     |
| 8  | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 9  | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 10 | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 11 | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 12 | 1670289-39-0.rn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13 | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 14 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1378     |
| 15 | exp chronic rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12583    |
| 16 | exp rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19058    |
| 17 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3680     |
| 18 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24177    |
| 19 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 9        |
| 20 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24307    |
| 21 | 14 and 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 171      |
| 22 | random*.tw.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2498178  |
| 23 | placebo*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 640098   |
| 24 | double-blind*.tw.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 326001   |
| 25 | 22 or 23 or 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2805664  |

|                                                                                                                                                                                                                             |                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----|
| 26                                                                                                                                                                                                                          | 21 and 25                       | 42 |
| 27                                                                                                                                                                                                                          | 26 not Medline.cr.              | 42 |
| 28                                                                                                                                                                                                                          | limit 27 to (english or german) | 42 |
| 29                                                                                                                                                                                                                          | remove duplicates from 28       | 33 |
| a: 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. |                                 |    |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab für einen möglichen indirekten Vergleich**

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                           |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                     |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                       |
| <b>Suchfilter</b>      | - <sup>a</sup>                                 |

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 260      |
| 2  | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7        |
| 3  | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25       |
| 4  | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0        |
| 5  | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 21       |
| 6  | 1572943-04-4.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12       |
| 7  | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 8  | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 9  | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 10 | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 11 | 1670289-39-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 12 | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 270      |
| 14 | exp Rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 15 | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5732     |
| 16 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 425      |
| 17 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2076     |
| 18 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 19 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6950     |
| 20 | 13 and 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13       |
| 21 | remove duplicates from 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9        |

|                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                        |                                                                                                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE                                                                                                                                                      |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                                                                                                   |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                     |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 <sup>a</sup><br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 363      |
| 2  | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 17       |
| 3  | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14       |
| 4  | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2        |
| 5  | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9        |
| 6  | 1572943-04-4.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 7  | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 8  | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 9  | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1        |
| 10 | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 11 | 1670289-39-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 12 | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 368      |
| 14 | exp Rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 883      |
| 15 | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 56647    |
| 16 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2737     |
| 17 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15064    |
| 18 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4        |
| 19 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 61600    |
| 20 | 13 and 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 41       |
| 21 | exp randomized controlled trial/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 649023   |
| 22 | controlled clinical trial.pt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 95742    |
| 23 | randomi#ed.ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 847352   |
| 24 | placebo.ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 262471   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | clinical trials as topic.sh.           | 205862  |
| 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomly.ab.                           | 470054  |
| 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | trial.ti.                              | 347170  |
| 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 | 1771042 |
| 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | exp animals/ not humans.sh.            | 5380518 |
| 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28 not 29                              | 1636377 |
| 31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomized controlled trial.pt.        | 646974  |
| 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | randomi#ed.mp.                         | 1212587 |
| 33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | placebo*.mp.                           | 285686  |
| 34                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31 or 32 or 33                         | 1293303 |
| 35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 and 30                              | 8       |
| 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 and 34                              | 7       |
| 37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35 or 36                               | 8       |
| 38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | limit 37 to (english or german)        | 8       |
| 39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | remove duplicates from 38              | 8       |
| <p>a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.</p> <p>b: 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.</p> |                                        |         |

|                        |                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                     |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                   |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | exp tezepelumab/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1323     |
| 2  | Tezepelumab.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1371     |
| 3  | Tezspire.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 43       |
| 4  | (AMG 157 or AMG-157 or AMG157).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 73       |
| 5  | (MEDI 19929 or MEDI-19929 or MEDI19929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1        |
| 6  | (MEDI 9929 or MEDI-9929 or MEDI9929).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 36       |
| 7  | 1572943-04-4.rn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1234     |
| 8  | "Immunoglobulin G2-lambda, anti-(human thymic stromal lymphopoietin); human monoclonal antibody: gamma2 heavy chain (1-448) (human VH (IGHV3-33*01-(IGHD)-IGHJ3*02) (94%) (8.8.15) (1-122) -IGHG2*01 (123-448)) (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') (human V-LAMBDA (IGLV3-21*02-IGKJ2*01) (97%) (6.3.11) (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')) dimer (224-224':225-225':228-228':231-231')-tetrakisdisulfide".mp. | 0        |
| 9  | "Immunoglobulin G2, anti-(human thymic stromal lymphopoietin) (human monoclonal MEDI9929 heavy chain), disulfide with human monoclonal MEDI9929 lambda-chain, dimer".mp.                                                                                                                                                                                                                                                         | 0        |
| 10 | UNII-RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0        |
| 11 | FDA UNII RJ1IW3B4QX.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0        |
| 12 | 1670289-39-0.rn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 13 | "1572943044".mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0        |
| 14 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1378     |
| 15 | exp chronic rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12583    |
| 16 | exp rhinosinusitis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19058    |
| 17 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3680     |
| 18 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24177    |
| 19 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 9        |
| 20 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24307    |
| 21 | 14 and 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 171      |
| 22 | random*.tw.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2498178  |
| 23 | placebo*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 640098   |
| 24 | double-blind*.tw.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 326001   |
| 25 | 22 or 23 or 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2805664  |

|                                                                                                                                                                                                                             |                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----|
| 26                                                                                                                                                                                                                          | 21 and 25                       | 42 |
| 27                                                                                                                                                                                                                          | 26 not Medline.cr.              | 42 |
| 28                                                                                                                                                                                                                          | limit 27 to (english or german) | 42 |
| 29                                                                                                                                                                                                                          | remove duplicates from 28       | 33 |
| a: 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. |                                 |    |

### Suche nach RCT mit der zVT Mepolizumab für einen möglichen indirekten Vergleich

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                           |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                     |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                       |
| <b>Suchfilter</b>      | - <sup>a</sup>                                 |

| #                                                                                                                     | Suchbegriffe                                               | Ergebnis |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| 1                                                                                                                     | Mepolizumab.mp.                                            | 511      |
| 2                                                                                                                     | Nucala.mp.                                                 | 24       |
| 3                                                                                                                     | Bosatria.mp.                                               | 0        |
| 4                                                                                                                     | (SB-240563 or SB240563 or SB 240563).mp.                   | 34       |
| 5                                                                                                                     | (bat-2606 or bat2606 or bat 2606).mp.                      | 2        |
| 6                                                                                                                     | 196078-29-2.mp.                                            | 24       |
| 7                                                                                                                     | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                                 | 515      |
| 8                                                                                                                     | exp Rhinosinusitis/                                        | 0        |
| 9                                                                                                                     | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                            | 5732     |
| 10                                                                                                                    | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                     | 425      |
| 11                                                                                                                    | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp. | 2076     |
| 12                                                                                                                    | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.    | 0        |
| 13                                                                                                                    | 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                   | 6950     |
| 14                                                                                                                    | 7 and 13                                                   | 61       |
| 15                                                                                                                    | remove duplicates from 14                                  | 44       |
| a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet. |                                                            |          |

|                        |                                                                                                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE                                                                                                                                                      |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                                                                                                   |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                     |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 <sup>a</sup><br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                               | #       |
|----|------------------------------------------------------------|---------|
| 1  | Mepolizumab.mp.                                            | 2006    |
| 2  | Nucala.mp.                                                 | 42      |
| 3  | Bosatria.mp.                                               | 3       |
| 4  | (SB-240563 or SB240563 or SB 240563).mp.                   | 10      |
| 5  | (bat-2606 or bat2606 or bat 2606).mp.                      | 1       |
| 6  | 196078-29-2.mp.                                            | 0       |
| 7  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                                 | 2010    |
| 8  | exp Rhinosinusitis/                                        | 883     |
| 9  | exp Rhinitis/ or exp Sinusitis/                            | 56647   |
| 10 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                     | 2737    |
| 11 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp. | 15064   |
| 12 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.    | 4       |
| 13 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12                                   | 61600   |
| 14 | 7 and 13                                                   | 308     |
| 15 | exp randomized controlled trial/                           | 649023  |
| 16 | controlled clinical trial.pt.                              | 95742   |
| 17 | randomi#ed.ab.                                             | 847352  |
| 18 | placebo.ab.                                                | 262471  |
| 19 | clinical trials as topic.sh.                               | 205862  |
| 20 | randomly.ab.                                               | 470054  |
| 21 | trial.ti.                                                  | 347170  |
| 22 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21                     | 1771042 |
| 23 | exp animals/ not humans.sh.                                | 5380518 |
| 24 | 22 not 23                                                  | 1636377 |
| 25 | randomized controlled trial.pt.                            | 646974  |
| 26 | randomi#ed.mp.                                             | 1212587 |
| 27 | placebo*.mp.                                               | 285686  |
| 28 | 25 or 26 or 27                                             | 1293303 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----|
| 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14 and 24                       | 61 |
| 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14 and 28                       | 58 |
| 31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29 or 30                        | 63 |
| 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | limit 31 to (english or german) | 62 |
| 33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | remove duplicates from 32       | 62 |
| <p>a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.</p> <p>b: 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.</p> |                                 |    |

|                        |                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                     |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.10.2025                                                                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                   |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup> |

| #  | Suchbegriffe                                               | Ergebnis |
|----|------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | exp mepolizumab/                                           | 6719     |
| 2  | Mepolizumab.mp.                                            | 6940     |
| 3  | Nucala.mp.                                                 | 228      |
| 4  | Bosatria.mp.                                               | 36       |
| 5  | (SB-240563 or SB240563 or SB 240563).mp.                   | 112      |
| 6  | (bat-2606 or bat2606 or bat 2606).mp.                      | 2        |
| 7  | 196078-29-2.rn.                                            | 6428     |
| 8  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7                            | 6940     |
| 9  | exp chronic rhinosinusitis/                                | 12583    |
| 10 | exp rhinosinusitis/                                        | 19058    |
| 11 | (CRSwNP or CRSsNP).mp.                                     | 3680     |
| 12 | (Rhinosinusitis or Rhino-sinusitis or Rhino sinusitis).mp. | 24177    |
| 13 | (sinorhinitis or sinusrhinitis or sinusitis, rhino).mp.    | 9        |
| 14 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13                                  | 24307    |
| 15 | 8 and 14                                                   | 988      |
| 16 | random*.tw.                                                | 2498178  |
| 17 | placebo*.mp.                                               | 640098   |
| 18 | double-blind*.tw.                                          | 326001   |
| 19 | 16 or 17 or 18                                             | 2805664  |
| 20 | 15 and 19                                                  | 194      |
| 21 | 20 not Medline.cr.                                         | 186      |
| 22 | limit 21 to (english or german)                            | 185      |
| 23 | remove duplicates from 22                                  | 122      |

a: 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.

#### 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](http://www.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:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

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

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>                                                                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                                                                                                                            |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>61</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>EU Clinical Trials Register</b>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>                                                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>21</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</b>                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                                                                                                                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>111</b>                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Trials Information System (CTIS)</b>                                                                                                                                                                                       |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>                                                                                                                                                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>                                                                                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 17.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Product Name und/oder Active Substance name/INN                                                                                                                                                                                        |
| <b>Suchstrategie I</b>                               | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)</b>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de">https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de</a>                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 15.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Arzneimittelname und/oder Stoffname                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>9</b>                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Internetseite des G-BA</b>                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>                                                                                                                                                            |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 10.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Allgemeines Suchfeld                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>463</b>                                                                                                                                                                                                                             |

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab für einen möglichen indirekten Vergleich

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>clinicaltrials.gov</b>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                                                                                                                            |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>61</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>EU Clinical Trials Register</b>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>                                                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>21</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</b>                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                                                                                                                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>111</b>                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Trials Information System (CTIS)</b>                                                                                                                                                                                       |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>                                                                                                                                                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>                                                                                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 17.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Product Name und/oder Active Substance name/INN                                                                                                                                                                                        |
| <b>Suchstrategie I</b>                               | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)</b>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de">https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de</a>                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 15.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Arzneimittelname und/oder Stoffname                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>9</b>                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Internetseite des G-BA</b>                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>                                                                                                                                                            |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 10.10.2025                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Allgemeines Suchfeld                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Tezepelumab OR Tezspire OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR 1572943-04-4 OR UNII-RJ1IW3B4QX OR (FDA UNII RJ1IW3B4QX) OR 1670289-39-0 OR 1572943044 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>463</b>                                                                                                                                                                                                                             |

**Suche nach RCT mit der zVT Mepolizumab für einen möglichen indirekten Vergleich**

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>clinicaltrials.gov</b>                                                                                                     |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                   |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>151</b>                                                                                                                    |

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>EU Clinical Trials Register</b>                                                                                            |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>55</b>                                                                                                                     |

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</b>                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                       |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>224</b>                                                                                                                    |

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Trials Information System (CTIS)</b>                                                                              |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>                                                       |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>18</b>                                                                                                                     |

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency</b>                                                                 |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>                                           |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 20.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Product Name und/oder Active Substance name/INN                                                                               |
| <b>Suchstrategie I</b>                               | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>3</b>                                                                                                                      |

|                                                      |                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)</b>                                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de">https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 20.10.2025                                                                                                                                                    |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Arzneimittelname und/oder Stoffname                                                                                                                           |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2                                 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>54</b>                                                                                                                                                     |

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <b>Internetseite des G-BA</b>                                                                                                 |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>                                                   |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 16.10.2025                                                                                                                    |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Allgemeines Suchfeld                                                                                                          |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Mepolizumab OR Nucala OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563) OR BAT-2606 OR BAT2606 OR (BAT 2606) OR 196078-29-2 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>765</b>                                                                                                                    |

#### 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

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierte nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract keine Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden (Abbildung 4-2).

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab für einen möglichen indirekten Vergleich

| Nr. | Publikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1   | Corren, J.; Ambrose, C.S.; Griffiths, J.M.; Hellqvist, Å. et al. 2023. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: Results from the phase 3 NAVIGATOR study. <i>Clinical and Experimental Allergy</i> . 53(4). 417-428.                                                         | Population      |
| 2   | Birkenbeuel, J.; Rathi, V.K. 2025. WAYPOINT: Are we there yet for patients with nasal polyposis?. <i>Med</i> 6(6).                                                                                                                                                                                               | Publikationstyp |
| 3   | Jacobs, J.S.; Han, J.K.; Lee, J.K.; Laidlaw, T.M.; Martin, N.L. et al. 2025. Effect of Tezepelumab on Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22 Domain and Symptom-Specific Scores in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and a History of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>Adv Ther</i> . 42:510–522. | Population      |
| 4   | Laidlaw, T.M.; Menzies-Gow, A.; Caveney, S.; Han, J.K.; Martin, N. et al. 2023. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. <i>Journal of Asthma and Allergy</i> . 16. 915–932.                                                                   | Population      |



**Suche nach RCT mit der zVT Mepolizumab für einen möglichen indirekten Vergleich**

| Nr. | Publikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1   | Anonymous. 2021. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT).                                                                                                                                                                 | Publikationstyp |
| 2   | Brusselle, G.G.; Gevaert, P. 2021. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Lancet Respiratory Medicine. 9. 1081-1082.                                                                                                                                                                                               | Publikationstyp |
| 3   | Gevaert, P.; Van Bruaene, N.; Cattaert, T.; Van Steen, K.; Van Zele, T. et al. 2011. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 128(5). 989-995.                                                                                               | Intervention    |
| 4   | Mullol, J.; Backer, V.; Constantinidis, J.; Eguiluz-Gracia, I.; Moure, A.L. et al. 2025. Global airway disease: mepolizumab simultaneously improves outcomes in severe CRSwNP and asthma. Rhinology. 63(1), 113-115.                                                                                                                      | Publikationstyp |
| 5   | Bachert, C.; Sousa, A.R.; Lund, V.J.; Scadding, G.K.; Gevaert, P. et al. 2017. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. The Journal of allergy and clinical immunology. 140(4). 1024-1031.                                                                                                  | Intervention    |
| 6   | Hopkins, C.; Borish, L.; Silver, J.; Howarth, P.; Chan, R. et al. 2025. Categorizing clinical response to mepolizumab for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE trial. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 135(3). 336-338. | Publikationstyp |
| 7   | Lyly, A.; Sahlman, J.; Pajala, K.; Salminen, M.; Sillanpää, S. et al. 2025. Study protocol for a randomized double-blinded placebo-controlled trial on mepolizumab for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, NSAID exacerbated respiratory disease and asthma. Frontiers in allergy. 6. 01-08.                          | Publikationstyp |

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

##### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund    |
|----------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |
| 1                          | NCT03809663        | Amgen. 2022 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809663">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809663</a> | Population         |
| 2                          | NCT00972179        | Amgen. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy Adults. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00972179">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00972179</a>                                                                      | Population         |
| 3                          | NCT00757042        | Amgen. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy Adults and Adults With Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00757042">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00757042</a>                                    | Population         |
| 4                          | NCT01405963        | Amgen. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Multiple Dose Study of Tezepelumab (AMG 157) in Adults With Mild Atopic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01405963">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01405963</a>                                 | Population         |
| 5                          | NCT04680637        | Amgen. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Efavaleukin Alfa in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680637">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680637</a>                                 | Population         |
| 6                          | NCT04058028        | Amgen. 2024 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of AMG 570 in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058028">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058028</a>                                    | Population         |
| 7                          | NCT04833855        | Amgen. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855</a>                                                    | Population         |
| 8                          | NCT06740045        | Andrew Thamboo MD. 2024 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Opening the 'Black Box' on Tezepelumab's Effect on Chronic Rhinosinusitis With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06740045">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06740045</a>                     | Vergleichstherapie |
| 9                          | NCT06189742        | Anne E. 2024 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab in Allergic Rhinitis and Asthma Study (TEZARS). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189742">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189742</a>                                                                  | Population         |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 10  | NCT06438913        | Asan Medical Center. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Treatment in Korean Severe Asthma Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438913">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438913</a>                                                                                                                               | Population      |
| 11  | NCT05507242        | Asger S. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Blocking TSLP on Airway Inflammation and the Epithelial Immune-response to Exacerbation Triggers in Patients With COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507242">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507242</a>                                                               | Population      |
| 12  | NCT01913028        | AstraZeneca. 2014 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 After Single Administration in Healthy Male Japanese Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01913028">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01913028</a>                         | Population      |
| 13  | NCT03989544        | AstraZeneca. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab After Being Delivered by an Accessorized Pre Filled Syringe or Autoinjector Compared With Vial and Syringe in Healthy Adult Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989544">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989544</a> | Population      |
| 14  | NCT04362410        | AstraZeneca. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Phase 1 PK Study in Healthy Chinese Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04362410">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04362410</a>                                                                                                                                    | Population      |
| 15  | NCT03968978        | AstraZeneca. 2021 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Home Use Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968978">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968978</a>                                                                                                                                                                  | Population      |
| 16  | NCT03347279        | AstraZeneca. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347279">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347279</a>                                                                                                       | Population      |
| 17  | NCT03406078        | AstraZeneca. 2021 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406078</a>                                             | Population      |
| 18  | NCT03688074        | AstraZeneca. 2022 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults With Uncontrolled Asthma (CASCADE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688074">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688074</a>                                                                                           | Population      |
| 19  | NCT04048343        | AstraZeneca. 2022 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety of Tezepelumab in Japanese Subjects With Inadequately Controlled Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04048343">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04048343</a>                                                                                              | Population      |
| 20  | NCT03706079        | AstraZeneca. 2023 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe, Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706079">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706079</a>                                                            | Population      |
| 21  | NCT05062759        | AstraZeneca. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Tezepelumab on the Immune Response to Influenza Vaccination in Participants With Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05062759">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05062759</a>                                                                       | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 22  | NCT04673630        | AstraZeneca. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children With Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04673630">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04673630</a>                                                                                                                       | Population          |
| 23  | NCT05274815        | AstraZeneca. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274815">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274815</a>                                                                      | Population          |
| 24  | NCT06487065        | AstraZeneca. 2024 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Observational Retrospective Study To Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab in the Framework Of Use in Special Situations Prior to Commercialisation in Spain. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06487065">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06487065</a> | Studientyp          |
| 25  | NCT04039113        | AstraZeneca. 2025 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab COPD Exacerbation Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039113">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039113</a>                                                                                                                                                                | Population          |
| 26  | NCT05398263        | AstraZeneca. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Efficacy and Safety in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398263">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398263</a>                                                                             | Population          |
| 27  | NCT06951867        | AstraZeneca. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Tezspire Cardiac Events PASS. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951867">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951867</a>                                                                                                                                                                       | Population          |
| 28  | NCT05583227        | AstraZeneca. 2025 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583227">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583227</a>                                                                                                                       | Population          |
| 29  | NCT06998095        | AstraZeneca. 2025 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab (Tezspire) Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06998095">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06998095</a>                                                                                                                              | Population          |
| 30  | NCT03927157        | AstraZeneca. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Severe Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927157">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927157</a>                                                                                                                             | Population          |
| 31  | NCT04851964        | AstraZeneca. 2025 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tezepelumab in Participants With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851964">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851964</a>                                                                                         | Vergleichs-therapie |
| 32  | NCT05329194        | AstraZeneca. 2025 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Effectiveness and Safety Study of Tezepelumab in Adults & Adolescent Participants With Severe Asthma in the United States. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329194">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329194</a>                                                                          | Population          |
| 33  | NCT06566885        | AstraZeneca. 2025 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Real-world Study Assessing Efficacy of TezepeLumaB in Patients With Severe Asthma Regardless of Phenotype in Russia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566885">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566885</a>                                                                                | Population          |
| 34  | NCT05677139        | AstraZeneca. 2025 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Study for Observing Severe Asthma in Patients Treated With Tezepelumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677139">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677139</a>                                                                                                                           | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 35  | NCT06878261        | AstraZeneca. 2025 Sep 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD (D5241C00007).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06878261">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06878261</a>                                               | Population          |
| 36  | NCT06473779        | AstraZeneca. 2025 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Open-label Study to Assess Reduction of Background Asthma Medication While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission With Tezepelumab in Patients 12-80yrs With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473779">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473779</a> | Population          |
| 37  | NCT06883305        | AstraZeneca. 2025 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06883305">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06883305</a>                                                                | Population          |
| 38  | NCT06023589        | AstraZeneca. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab Compared With Placebo in Children 5 to < 12 Years Old With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023589">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023589</a>                                               | Population          |
| 39  | NCT06455462        | AstraZeneca. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Severe Asthma Treated With Tezepelumab in the Real World. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455462">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455462</a>                                                   | Population          |
| 40  | NCT06948396        | AstraZeneca. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Clinical Profile of Patients With Uncontrolled Severe Asthma Treated With Tezepelumab in Italy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948396">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948396</a>                                                           | Population          |
| 41  | NCT07013760        | AstraZeneca. 2025 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab After Marketing Approval in Spain. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013760">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013760</a>                                                                       | Population          |
| 42  | NCT06706817        | AstraZeneca. 2025 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Changes in Symptoms in Adult Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment With Tezepelumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06706817">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06706817</a>                             | Vergleichs-therapie |
| 43  | NCT05729711        | AstraZeneca. 2025 Sep 24. ClinicalTrials.gov: TEZSPIRE (Tezepelumab) Asthma Japan Post-Marketing Study (PMS). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729711">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729711</a>                                                                                                                      | Population          |
| 44  | NCT06724575        | AstraZeneca. 2025 Sep 26. ClinicalTrials.gov: EVOLVE Study: The Real-life Clinical Practice With Tezepelumab in Greece. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724575">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724575</a>                                                                                                            | Studientyp          |
| 45  | NCT05922891        | AstraZeneca. 2025 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab PRO Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922891">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922891</a>                                                                                                                                                               | Population          |
| 46  | NCT02698501        | Celeste P. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Effects of Anti-TSLP in Patients With Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02698501">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02698501</a>                                                                                                                                           | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 47  | NCT06666504        | Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2024 Okt 30. ClinicalTrials.gov: The Inflammatory Profile of Exacerbations in Patients With Severe Asthma Receiving Tezepelumab: The TezEx Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666504">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666504</a>                       | Population      |
| 48  | NCT06230354        | Imperial CL. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230354">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230354</a>                                                        | Population      |
| 49  | NCT05740748        | McMaster University. 2023 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab and Methacholine Airway Hyperresponsiveness in Participants With Mild Allergic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740748">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740748</a>                                                           | Population      |
| 50  | NCT05280418        | McMaster University. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab on Airway Structure and Function in Patients With Uncontrolled Moderate-to-severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280418">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280418</a>                                                         | Population      |
| 51  | NCT07046117        | Medical University of Vienna. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Tezepelumab on Barrier Function in Severe Asthmatic Patients With and Without Comorbid Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07046117">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07046117</a>           | Studientyp      |
| 52  | NCT02512900        | MedImmune LLC. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 (AMG 157) in Adolescents With Mild to Moderate Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02512900">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02512900</a>                                                        | Population      |
| 53  | NCT02525094        | MedImmune LLC. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults With Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525094">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525094</a>                                                                   | Population      |
| 54  | NCT02054130        | MedImmune LLC. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 (AMG 157) in Adult Subjects With Inadequately Controlled, Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02054130">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02054130</a>                                      | Population      |
| 55  | NCT02237196        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Anti-TSLP (AMG 157) Plus Antigen-Specific Immunotherapy for Induction of Tolerance in Individuals With Cat Allergy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02237196">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02237196</a> | Population      |
| 56  | NCT07015996        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2025 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tezepelumab in Peanut Oral Immunotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015996">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015996</a>                                                              | Population      |
| 57  | NCT06456450        | Taichung Veterans General Hospital. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Taiwan Severe Asthma Biologic Registry. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450</a>                                                                                                       | Population      |
| 58  | NCT05651841        | University Hospital M. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: REVERsing Airway Remodelling With Tezepelumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651841">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651841</a>                                                                                                             | Population      |

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 59                                 | NCT07013123        | University Hospital M. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Potency of HDM Sublingual AIT Tablets in Assuring the Persistency of Asthma Control in HDM Allergic Patients With Severe Asthma, Treated With Tezepelumab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013123">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013123</a>                                                                                                                                            | Population      |
| 60                                 | NCT06705764        | University of Alberta. 2025 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab in the Treatment of Emergency Room Asthma in Adults (TERAA).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06705764">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06705764</a>                                                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 61                                 | NCT06617754        | Vibeke B. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: International Severe CRSwNP Registry 2024-2028.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754</a>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studientyp      |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| 62                                 | 2018-001997-52     | Amgen Inc. 2018 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Dose-Ranging, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab Alone or Combined with Topical Corticosteroids in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001997-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001997-52</a>            | Population      |
| 63                                 | 2020-002759-39     | Amgen Inc.. 2021 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose-Ranging, Phase 2b Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002759-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002759-39</a>                 | Population      |
| 64                                 | 2022-003286-37     | AstraZeneca. 2022 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Potential Effect of tezepelumab on the Humoral Immune Response to Seasonal Quadrivalent I..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003286-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003286-37</a>    | Population      |
| 65                                 | 2017-003079-69     | AstraZeneca AB. 2018 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid ..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003079-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003079-69</a> | Population      |
| 66                                 | 2017-003078-15     | AstraZeneca AB. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asth..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003078-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003078-15</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 67  | 2018-002069-21     | AstraZeneca AB. 2018 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with Inadequately Controlled Asthma on Inhaled C..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002069-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002069-21</a> | Population          |
| 68  | 2018-002501-53     | AstraZeneca AB. 2019 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Se..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002501-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002501-53</a> | Population          |
| 69  | 2018-004588-30     | AstraZeneca AB. 2019 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel group, Functionality, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe and Autoinjector with Home-administered Subcutaneous Tezepelumab i..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004588-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004588-30</a>   | Population          |
| 70  | 2019-001363-67     | AstraZeneca AB. 2019 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Phase 2a Study to Explore the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstru..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001363-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001363-67</a> | Population          |
| 71  | 2020-000554-97     | AstraZeneca AB. 2020 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children 5 to 11 Years of Age with Mild, Moderate, or Severe Asthma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000554-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000554-97</a>                                                     | Population          |
| 72  | 2020-003062-39     | AstraZeneca AB. 2021 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003062-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003062-39</a>  | Vergleichs-therapie |
| 73  | 2021-006691-17     | AstraZeneca AB. 2022 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 40-week Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Depend..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006691-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006691-17</a> | Population          |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 74  | 2021-005457-85     | AstraZeneca AB. 2022 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Single-arm, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Tezepelumab 210 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Participants with Severe Asthma on High-do..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005457-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005457-85</a> | Population      |
| 75  | 2022-001294-31     | AstraZeneca AB. 2022 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001294-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001294-31</a>                                       | Population      |
| 76  | 2022-000179-38     | Bispebjerg H. 2022 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of tezepelumab. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000179-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000179-38</a>        | Population      |
| 77  | 2015-005542-56     | Copenhagen University Hospital Bispebjerg. 2016 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of anti-TSLP on airway hyperresponsiveness and mast cell phenotype in asthma - A randomized double-blind, placebo-controlled trial of MEDI9929 The UPSTREAM study.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005542-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005542-56</a>   | Population      |
| 78  | 2013-003269-33     | MedImmune LLC. 2014 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003269-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003269-33</a>                              | Population      |
| 79  | 2014-005450-19     | MedImmune LLC. 2015 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005450-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005450-19</a>                                                                                    | Population      |
| 80  | 2015-000595-10     | MedImmune Ltd. 2015 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000595-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000595-10</a>                             | Population      |
| 81  | 2022-003584-18     | Philipps University Marburg. 2023 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003584-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003584-18</a>                                                                     | Population      |

| Nr.                                              | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund     |
|--------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 82                                               | 2022-002891-35     | University Hospital of Montpellier. 2023 Jan 4. ClinicalTrialsRegister.eu: REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab (REVERT): a protocol for a double-blind randomized controlled trial for patients with asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002891-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002891-35</a>                                                              | Population          |
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |
| 83                                               | 2024-516806-49-00  | AstraZeneca AB. 2024 Nov 11. CTIS: IMPD-Q-only application. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516806-49-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516806-49-00</a>                                                                                                                                                                                                                           | Population          |
| 84                                               | 2023-504648-33-00  | AstraZeneca AB. 2024 Nov 15. CTIS: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 28-week Phase III Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SUNRISE). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504648-33-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504648-33-00</a>                       | Population          |
| 85                                               | 2024-520217-47-00  | AstraZeneca AB. 2025 Mrz 19. CTIS: IMPD-Q-only application. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520217-47-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520217-47-00</a>                                                                                                                                                                                                                           | Population          |
| 86                                               | 2023-504277-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Mai 13. CTIS: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504277-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504277-20-00</a>                                                                              | Population          |
| 87                                               | 2022-502984-39-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 5. CTIS: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Placebo-Controlled, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in 5 to < 12 Year Old Children with Severe Uncontrolled Asthma (HORIZON). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502984-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502984-39-00</a>                                             | Population          |
| 88                                               | 2024-513862-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 18. CTIS: A Multicentre, Single-Arm, Phase 3b Study to Assess Changes in Symptoms in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment with Tezepelumab (ESSENCE). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513862-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513862-20-00</a>                                                          | Vergleichs-therapie |
| 89                                               | 2024-517458-90-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 27. CTIS: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EMBARK). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517458-90-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517458-90-00</a> | Population          |

| Nr.                                                          | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 90                                                           | 2024-517457-27-00   | AstraZeneca AB. 2025 Sep 10. CTIS: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (JOURNEY). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517457-27-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517457-27-00</a>                     | Population      |
| 91                                                           | 2024-512113-41-00   | AstraZeneca AB. 2025 Sep 24. CTIS: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Phase IIIb Study to Assess the Potential for Tezepelumab-treated Patients with Severe Asthma to Reduce Background Therapy While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission (ARRIVAL). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512113-41-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512113-41-00</a>                      | Population      |
| 92                                                           | 2024-513195-18-00   | Centre Hospitalier Univ. 2025 Feb 20. CTIS: REVERT : REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab : a protocol for a double blind randomized controlled trial for patients with asthma. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513195-18-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513195-18-00</a>                                                                                                                   | Population      |
| 93                                                           | 2024-514794-22-01   | Imperial College London Limited. 2025 Mai 2. CTIS: A Randomised Placebo Controlled Trial - to Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in EGPA- RACE-MATE. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514794-22-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514794-22-01</a>                                                                                                                              | Population      |
| 94                                                           | 2024-517538-16-00   | Medical University of Vienna. 2025 Mrz 3. CTIS: Effect of Tezepelumab on barrier function in severe asthmatic patients with and without comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyps <sup>1</sup> an exploratory study. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517538-16-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517538-16-00</a>                                                                               | Studientyp      |
| 95                                                           | 2024-510884-51-00   | Philipps-Univ. 2025 Sep 11. CTIS: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia - A prospective two-armed, phase II clinical multicentre randomized, placebo-controlled (2:1), blinded with open-label extension trial (TEFIBEOS). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-510884-51-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-510884-51-00</a> | Population      |
| 96                                                           | 2024-511730-12-00   | Region H. 2024 Nov 1. CTIS: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Tezepelumab. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-511730-12-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-511730-12-00</a>                                                                          | Population      |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| 97                                                           | JPRN-jRCT2021230017 | Ageishi Y. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021230017">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021230017</a>                                                                                                                                                 | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 98  | NCT01405963            | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Double-blind, Multiple Dose Study in Subjects With Mild Atopic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405963">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405963</a>                                                                                    | Population      |
| 99  | NCT00972179            | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety Study of AMG 157 in Healthy Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972179">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972179</a>                                                                                                              | Population      |
| 100 | NCT00757042            | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety Study of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects With Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757042">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757042</a>                                                                          | Population      |
| 101 | NCT03809663            | Amgen. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809663">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809663</a>                             | Population      |
| 102 | NCT04833855            | Amgen. 2025 Apr 14. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833855">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833855</a>                                                                               | Population      |
| 103 | EUCTR2018-001997-52-GB | Amgen Inc. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-GB</a> | Population      |
| 104 | EUCTR2018-001997-52-CZ | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-CZ">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-CZ</a>  | Population      |
| 105 | EUCTR2018-001997-52-LV | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-LV">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-LV</a>  | Population      |
| 106 | EUCTR2018-001997-52-EE | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-EE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-EE</a>  | Population      |
| 107 | EUCTR2018-001997-52-HU | Amgen Inc. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-HU</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund    |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 108 | EUCTR2018-001997-52-DE | Amgen Inc. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-DE</a>                                            | Population         |
| 109 | EUCTR2020-002759-39-FR | Amgen Inc.. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tezepelumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002759-39-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002759-39-FR</a>                                                                                   | Population         |
| 110 | JPRN-jRCT2080224747    | Amgen KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224747">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224747</a>                                                    | Population         |
| 111 | NCT06740045            | Andrew Thamboo MD. 2025 Jan 6. WHO ICTRP: Opening the ‚Black Box‘ on Tezepelumab’s Effect on Chronic Rhinosinusitis With Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06740045">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06740045</a>                                                                                            | Vergleichstherapie |
| 112 | NCT06189742            | Anne E. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Tezepelumab in Allergic Rhinitis and Asthma Study (TEZARS). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06189742">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06189742</a>                                                                                                                                         | Population         |
| 113 | NCT06438913            | Asan Medical Center. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Tezepelumab Treatment in Korean Severe Asthma Patients. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06438913">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06438913</a>                                                                                                                               | Population         |
| 114 | NCT05507242            | Asger S. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Effects of Blocking TSLP on Airway Inflammation and the Epithelial Immune-response to Exacerbation Triggers in Patients With COPD. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507242">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507242</a>                                                                 | Population         |
| 115 | NCT01913028            | AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 After Single Administration in Healthy Male Japanese Subjects. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913028">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913028</a>                          | Population         |
| 116 | NCT03989544            | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab After Being Delivered by an Accessorized Pre Filled Syringe or Autoinjector Compared With Vial and Syringe in Healthy Adult Subjects. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989544">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989544</a> | Population         |
| 117 | NCT03347279            | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347279">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347279</a>                                                                                                        | Population         |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 118 | NCT04362410        | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tezepelumab Phase 1 PK Study in Healthy Chinese Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362410">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362410</a>                                                                                                                                          | Population      |
| 119 | NCT03406078        | AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406078">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406078</a>                                                  | Population      |
| 120 | NCT04048343        | AstraZeneca. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Long-term Safety of Tezepelumab in Japanese Subjects With Inadequately Controlled Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048343">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048343</a>                                                                                                   | Population      |
| 121 | NCT03706079        | AstraZeneca. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe, Uncontrolled Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706079">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706079</a>                                                                  | Population      |
| 122 | NCT04673630        | AstraZeneca. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children With Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04673630">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04673630</a>                                                                                                                     | Population      |
| 123 | NCT05062759        | AstraZeneca. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Tezepelumab on the Immune Response to Influenza Vaccination in Participants With Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062759">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062759</a>                                                                              | Population      |
| 124 | NCT05274815        | AstraZeneca. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274815">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274815</a>                                                                      | Population      |
| 125 | NCT06487065        | AstraZeneca. 2024 Dez 2. WHO ICTRP: Observational Retrospective Study To Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab in the Framework Of Use in Special Situations Prior to Commercialisation in Spain.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06487065">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06487065</a> | Studientyp      |
| 126 | NCT05398263        | AstraZeneca. 2025 Apr 21. WHO ICTRP: Tezepelumab Efficacy and Safety in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398263">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398263</a>                                                                           | Population      |
| 127 | NCT06951867        | AstraZeneca. 2025 Mai 5. WHO ICTRP: Tezspire Cardiac Events PASS.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06951867">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06951867</a>                                                                                                                                                                       | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 128 | NCT05677139        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study for Observing Severe Asthma in Patients Treated With Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677139">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677139</a>                                                            | Population      |
| 129 | NCT06883305        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06883305">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06883305</a>               | Population      |
| 130 | NCT06878261        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD (D5241C00007).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06878261">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06878261</a> | Population      |
| 131 | NCT05329194        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety Study of Tezepelumab in Adults & Adolescent Participants With Severe Asthma in the United States.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329194">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329194</a>           | Population      |
| 132 | NCT05583227        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583227">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583227</a>                                                        | Population      |
| 133 | NCT06724575        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: EVOLVE Study: The Real-life Clinical Practice With Tezepelumab in Greece.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06724575">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06724575</a>                                                            | Studientyp      |
| 134 | NCT06566885        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Real-world Study Assessing Efficacy of TezepeLumaB in Patients With Severe Asthma Regardless of Phenotype in Russia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06566885">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06566885</a>                 | Population      |
| 135 | NCT03927157        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Severe Uncontrolled Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927157">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927157</a>                                                             | Population      |
| 136 | NCT06998095        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab (Tezspire) Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06998095">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06998095</a>                                                               | Population      |
| 137 | NCT05922891        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab PRO Study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05922891">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05922891</a>                                                                                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund    |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 138 | NCT06473779            | AstraZeneca. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Open-label Study to Assess Reduction of Background Asthma Medication While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission With Tezepelumab in Patients 12-80yrs With Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06473779">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06473779</a>                                          | Population         |
| 139 | NCT06706817            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A Study to Investigate Changes in Symptoms in Adult Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment With Tezepelumab. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06706817">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06706817</a>                                                                       | Vergleichstherapie |
| 140 | NCT06023589            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab Compared With Placebo in Children 5 to &lt; 12 Years Old With Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06023589">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06023589</a>                                                                                     | Population         |
| 141 | NCT07013760            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab After Marketing Approval in Spain. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013760">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013760</a>                                                                                                                 | Population         |
| 142 | NCT06948396            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Observational Study on the Clinical Profile of Patients With Uncontrolled Severe Asthma Treated With Tezepelumab in Italy. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06948396">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06948396</a>                                                                                                     | Population         |
| 143 | NCT06455462            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Severe Asthma Treated With Tezepelumab in the Real World; a Retrospective, Observational Medical Chart Review Conducted in UK Severe Asthma Centres. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06455462">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06455462</a> | Population         |
| 144 | NCT05729711            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: TEZSPIRE (Tezepelumab) Asthma Japan Post-Marketing Study (PMS). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05729711">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05729711</a>                                                                                                                                                                | Population         |
| 145 | EUCTR2018-004588-30-PL | AstraZeneca AB. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Tezepelumab Home Use Study. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004588-30-PL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004588-30-PL</a>                                                                                                                                                                           | Population         |
| 146 | EUCTR2020-000554-97-GB | AstraZeneca AB. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: A study to evaluate how the body processes the drug tezepelumab (pharmacokinetics) in children 5 to 11 Years of age with asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-GB</a>                                                                      | Population         |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 147 | EUCTR2018-002069-21-DK | AstraZeneca AB. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with uncontrolled asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002069-21-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002069-21-DK</a>                                                                                                              | Population      |
| 148 | EUCTR2017-003079-69-DE | AstraZeneca AB. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003079-69-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003079-69-DE</a>                                                            | Population      |
| 149 | EUCTR2017-003078-15-FR | AstraZeneca AB. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Phase 3 study to evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with severe asthma that is not controlled.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003078-15-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003078-15-FR</a>                                                                                        | Population      |
| 150 | EUCTR2018-002501-53-DE | AstraZeneca AB. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: A Phase 3 extension study designed to evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with severe, uncontrolled asthma on Inhaled Corticosteroids and at least one additional asthma controller.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002501-53-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002501-53-DE</a> | Population      |
| 151 | EUCTR2020-000554-97-HU | AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A study to evaluate how the body processes the drug tezepelumab (pharmacokinetics) in children 5 to 11 Years of age with asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-HU</a>                                                                                              | Population      |
| 152 | EUCTR2021-005457-85-ES | AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study to evaluate efficacy and safety of Tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adult patients with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005457-85-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005457-85-ES</a>                                                                                                | Population      |
| 153 | EUCTR2019-001363-67-FR | AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A Phase 2a study to assess the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults with Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-FR</a>                                                                                                                 | Population      |
| 154 | EUCTR2019-001363-67-DK | AstraZeneca AB. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Phase 2a study to assess the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults with Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-DK</a>                                                                                                                | Population      |
| 155 | EUCTR2022-001294-31-SE | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SE</a>                                                                                                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund     |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 156 | EUCTR2022-001294-31-DK | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-DK</a>                       | Population          |
| 157 | EUCTR2022-001294-31-SK | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SK</a>                       | Population          |
| 158 | EUCTR2022-001294-31-NO | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-NO">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-NO</a>                       | Population          |
| 159 | CTIS2024-516806-49-00  | AstraZeneca AB. 2024 Dez 10. WHO ICTRP: IMPD-Q-only application.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516806-49-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516806-49-00</a>                                                                                                                                                                             | Population          |
| 160 | EUCTR2020-003062-39-HU | AstraZeneca AB. 2025 Jan 7. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tezepelumab in participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003062-39-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003062-39-HU</a>                                                                                         | Vergleichs-therapie |
| 161 | CTIS2024-520217-47-00  | AstraZeneca AB. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: IMPD-Q-only application.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-520217-47-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-520217-47-00</a>                                                                                                                                                                             | Population          |
| 162 | PER-058-22             | AstraZeneca AB. 2025 Mai 26. WHO ICTRP: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 28-week Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SUNRISE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-22">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-22</a> | Population          |
| 163 | CTRI/2025/05/086621    | AstraZeneca AB. 2025 Mai 26. WHO ICTRP: A study to learn how well tezepelumab works and how safe it is in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/05/086621">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/05/086621</a>                                                                              | Population          |
| 164 | CTIS2024-513862-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms in adult participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis initiating treatment with tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513862-20-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513862-20-00</a>                                              | Vergleichs-therapie |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 165 | CTIS2024-517457-27-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517457-27-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517457-27-00</a>          | Population      |
| 166 | CTIS2024-517458-90-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EMBARK).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517458-90-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517458-90-00</a> | Population      |
| 167 | CTIS2022-502984-39-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of tezepelumab compared with placebo in children 5 to &lt; 12 years old with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502984-39-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502984-39-00</a>                       | Population      |
| 168 | CTIS2024-512113-41-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: An open-label study to assess reduction of daily asthma medication with tezepelumab in patients 12 to 80 years of age with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512113-41-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512113-41-00</a>                        | Population      |
| 169 | JPRN-jRCT2080224709    | AstraZeneca KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: NOZOMI.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224709">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224709</a>                                                                                                                                                              | Population      |
| 170 | JPRN-jRCT2080224731    | AstraZeneca KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: PATH-HOME.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224731">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224731</a>                                                                                                                                                           | Population      |
| 171 | JPRN-jRCT2080223791    | AstraZeneca KKA. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: NAVIGATOR.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223791">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223791</a>                                                                                                                                                          | Population      |
| 172 | EUCTR2022-000179-38-DK | Bispebjerg H. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: The effect of blocking TSLP signalling on airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000179-38-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000179-38-DK</a>                                            | Population      |
| 173 | NCT02698501            | Celeste P. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Effects of Anti-TSLP in Patients With Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02698501">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02698501</a>                                                                                                                                              | Population      |
| 174 | EUCTR2015-005542-56-DK | Copenhagen University Hospital Bispebjerg. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Effects of anti-TSLP on airway hyperresponsiveness and mast cell phenotype in asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005542-56-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005542-56-DK</a>                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 175 | JPRN-UMIN000050670    | Department of Respiratory Medicine UoT. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Exploration of biomarkers to predict the effects of anti TSLP antibody (Tezepelumab) in refractory asthma patients using comprehensive analyses of changes in gene expression in whole blood cells.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050670">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050670</a> | Population      |
| 176 | NCT06666504           | Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: The Inflammatory Profile of Exacerbations in Patients With Severe Asthma Receiving Tezepelumab: The TezEx Study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06666504">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06666504</a>                                                                                               | Population      |
| 177 | NCT06230354           | Imperial CL. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06230354">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06230354</a>                                                                                                                                | Population      |
| 178 | CTIS2024-514794-22-01 | Imperial College London Limited. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Randomised Placebo Controlled Trial - to Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in EGPA- RACE-MATE.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514794-22-01">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514794-22-01</a>                                                                            | Population      |
| 179 | JPRN-UMIN000049566    | Japanese Red Cross Medical Center. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Prospective Study to Identify Efficacy, Safety, and Predictors of Tezepelumab in Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049566">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049566</a>                                                                                                          | Population      |
| 180 | JPRN-UMIN000052764    | Juntendo University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Development of a biomarker for predicting the clinical effectiveness of tezepelumab in patients with severe asthma and elucidation of immunomodulatory effects of tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052764">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052764</a>                      | Population      |
| 181 | NL-OMON54288          | Longziekten. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Type 2 low asthma in obese and non-obese patients treated with Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54288">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54288</a>                                                                                                                                                                | Population      |
| 182 | NCT05740748           | McMaster University. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Tezepelumab and Methacholine Airway Hyperresponsiveness in Participants With Mild Allergic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05740748">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05740748</a>                                                                                                                                    | Population      |
| 183 | NCT05280418           | McMaster University. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Tezepelumab on Airway Structure and Function in Patients With Uncontrolled Moderate-to-severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05280418">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05280418</a>                                                                                                                                | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 184 | CTIS2024-517538-16-00  | Medical University of Vienna. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: TezeBarrier Study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517538-16-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517538-16-00</a>                                                                                                                                                                                                                            | Studientyp      |
| 185 | NCT07046117            | Medical University of Vienna. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Effect of Tezepelumab on Barrier Function in Severe Asthmatic Patients With and Without Comorbid Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07046117">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07046117</a>                                                                                                                         | Studientyp      |
| 186 | EUCTR2014-005450-19-PL | MedImmune LLC. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: A Clinical Study to Investigate the Effects of MEDI9929, a Drug Under Investigation, in Adolescents with Mild to Moderate Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005450-19-PL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005450-19-PL</a>                                                                                                                          | Population      |
| 187 | EUCTR2013-003269-33-HU | MedImmune LLC. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: A clinical trial to investigate the effects of MEDI9929, a drug used in clinical research, in adults with uncontrolled, severe asthma, a disease that causes variable and recurring inflammation of the airways leading to difficulty in breathing.&#x0D;.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003269-33-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003269-33-HU</a> | Population      |
| 188 | NCT02525094            | MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults With Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525094">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525094</a>                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 189 | NCT02054130            | MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 (AMG 157) in Adult Subjects With Inadequately Controlled, Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054130">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054130</a>                                                                                                                                                   | Population      |
| 190 | EUCTR2015-000595-10-DE | MedImmune Ltd. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults with Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000595-10-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000595-10-DE</a>                                                                                                                                                            | Population      |
| 191 | JPRN-UMIN000052531     | Nagasaki University Hospital. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: The Impact of PAI-1 Gene Polymorphisms on the Efficacy of Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052531">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052531</a>                                                                                                                                                                              | Population      |
| 192 | JPRN-UMIN000050222     | Nagoya City University. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Clinical efficacy and predictors of effectiveness to anti-TSLP antibody (tezepelumab) in patients with asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050222">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050222</a>                                                                                                                                            | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 193 | NCT02237196            | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anti-TSLP (AMG 157) Plus Antigen-Specific Immunotherapy for Induction of Tolerance in Individuals With Cat Allergy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237196">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237196</a>                                                                                                                          | Population      |
| 194 | NCT07015996            | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Efficacy of Tezepelumab in Peanut Oral Immunotherapy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07015996">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07015996</a>                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 195 | JPRN-jRCTs071230026    | Okamoto I. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: TERESA study (TERESA study).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071230026">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071230026</a>                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 196 | EUCTR2022-003584-18-DE | Philipps University Marburg. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Tezepelumab (anti-TSLP-mab) in interstitial lung disease with progressive pulmonary fibrosis and elevated blood eosinophil granulocyte counts.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003584-18-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003584-18-DE</a>                                                                                                           | Population      |
| 197 | CTIS2024-510884-51-00  | Philipps-Univ. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia - A prospective two-armed, phase II clinical multicentre randomized, placebo-controlled (2:1), blinded with open-label extension trial (TEFIBEOS).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510884-51-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510884-51-00</a> | Population      |
| 198 | CTIS2024-511730-12-00  | Region H. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511730-12-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511730-12-00</a>                                                                         | Population      |
| 199 | JPRN-UMIN000044672     | Showa University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Dupilumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044672">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044672</a>                                   | Population      |
| 200 | ISRCTN37454686         | TASC - University of Dundee/NHS Tayside. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Assessing airway twitchiness in patients with severe asthma on biologics as they reduce their inhaled corticosteroid dose.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37454686">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37454686</a>                                                                                                                                   | Population      |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 201                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ChiCTR2500096479       | The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tezepelumab in patients with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500096479">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500096479</a>                                 | Population      |
| 202                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT05651841            | University Hospital M. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: REVERsing Airway Remodelling With Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651841">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651841</a>                                                                                                            | Population      |
| 203                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT07013123            | University Hospital M. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Potency of HDM Sublingual AIT Tablets in Assuring the Persistency of Asthma Control in HDM Allergic Patients With Severe Asthma, Treated With Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013123">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013123</a> | Population      |
| 204                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EUCTR2022-002891-35-FR | University Hospital of Montpellier. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab (REVERT).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002891-35-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002891-35-FR</a>                                                                | Population      |
| 205                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT06705764            | University of Alberta. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab in the Treatment of Emergency Room Asthma in Adults (TERAA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06705764">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06705764</a>                                                                                   | Population      |
| 206                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ISRCTN75982397         | University of Leicester. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Biomarkers of asthma remission after tezepelumab treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75982397">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75982397</a>                                                                                        | Population      |
| 207                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NL-OMON25171           | Unknown. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Type 2 low asthma in obese and non-obese patients treated with Tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25171">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25171</a>                                                                                           | Population      |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last update</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab für einen möglichen indirekten Vergleich**

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| 1                          | NCT03809663        | Amgen. 2022 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809663">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809663</a>        | Population      |
| 2                          | NCT00972179        | Amgen. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy Adults. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00972179">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00972179</a>                                                                             | Population      |
| 3                          | NCT00757042        | Amgen. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy Adults and Adults With Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00757042">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00757042</a>                                           | Population      |
| 4                          | NCT01405963        | Amgen. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Multiple Dose Study of Tezepelumab (AMG 157) in Adults With Mild Atopic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01405963">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01405963</a>                                        | Population      |
| 5                          | NCT04680637        | Amgen. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Efavaleukin Alfa in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680637">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680637</a>                                        | Population      |
| 6                          | NCT04058028        | Amgen. 2024 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of AMG 570 in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058028">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058028</a>                                           | Population      |
| 7                          | NCT04833855        | Amgen. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855</a>                                                           | Population      |
| 8                          | NCT06740045        | Andrew Thamboo MD. 2024 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Opening the 'Black Box' on Tezepelumab's Effect on Chronic Rhinosinusitis With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06740045">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06740045</a>                            | Studientyp      |
| 9                          | NCT06189742        | Anne E. 2024 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab in Allergic Rhinitis and Asthma Study (TEZARS). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189742">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189742</a>                                                                         | Population      |
| 10                         | NCT06438913        | Asan Medical Center. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Treatment in Korean Severe Asthma Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438913">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438913</a>                                                                 | Population      |
| 11                         | NCT05507242        | Asger S. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Blocking TSLP on Airway Inflammation and the Epithelial Immune-response to Exacerbation Triggers in Patients With COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507242">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507242</a> | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 12  | NCT01913028        | AstraZeneca. 2014 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 After Single Administration in Healthy Male Japanese Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01913028">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01913028</a>                         | Population      |
| 13  | NCT03989544        | AstraZeneca. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab After Being Delivered by an Accessorized Pre Filled Syringe or Autoinjector Compared With Vial and Syringe in Healthy Adult Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989544">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989544</a> | Population      |
| 14  | NCT04362410        | AstraZeneca. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Phase 1 PK Study in Healthy Chinese Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04362410">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04362410</a>                                                                                                                                    | Population      |
| 15  | NCT03968978        | AstraZeneca. 2021 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Home Use Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968978">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968978</a>                                                                                                                                                                  | Population      |
| 16  | NCT03347279        | AstraZeneca. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347279">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347279</a>                                                                                                       | Population      |
| 17  | NCT03406078        | AstraZeneca. 2021 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406078</a>                                             | Population      |
| 18  | NCT03688074        | AstraZeneca. 2022 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults With Uncontrolled Asthma (CASCADE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688074">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688074</a>                                                                                           | Population      |
| 19  | NCT04048343        | AstraZeneca. 2022 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety of Tezepelumab in Japanese Subjects With Inadequately Controlled Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04048343">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04048343</a>                                                                                              | Population      |
| 20  | NCT03706079        | AstraZeneca. 2023 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe, Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706079">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706079</a>                                                            | Population      |
| 21  | NCT05062759        | AstraZeneca. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Tezepelumab on the Immune Response to Influenza Vaccination in Participants With Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05062759">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05062759</a>                                                                       | Population      |
| 22  | NCT04673630        | AstraZeneca. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children With Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04673630">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04673630</a>                                                                                                                | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 23  | NCT05274815        | AstraZeneca. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274815">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274815</a>                                                                      | Population      |
| 24  | NCT06487065        | AstraZeneca. 2024 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Observational Retrospective Study To Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab in the Framework Of Use in Special Situations Prior to Commercialisation in Spain. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06487065">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06487065</a> | Population      |
| 25  | NCT04039113        | AstraZeneca. 2025 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab COPD Exacerbation Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039113">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039113</a>                                                                                                                                                                | Population      |
| 26  | NCT05398263        | AstraZeneca. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab Efficacy and Safety in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398263">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398263</a>                                                                             | Population      |
| 27  | NCT06951867        | AstraZeneca. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Tezspire Cardiac Events PASS. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951867">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951867</a>                                                                                                                                                                       | Population      |
| 28  | NCT05583227        | AstraZeneca. 2025 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583227">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583227</a>                                                                                                                       | Population      |
| 29  | NCT06998095        | AstraZeneca. 2025 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab (Tezspire) Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06998095">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06998095</a>                                                                                                                              | Population      |
| 30  | NCT03927157        | AstraZeneca. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Severe Uncontrolled Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927157">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927157</a>                                                                                                                             | Population      |
| 31  | NCT05329194        | AstraZeneca. 2025 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Effectiveness and Safety Study of Tezepelumab in Adults & Adolescent Participants With Severe Asthma in the United States. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329194">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329194</a>                                                                          | Population      |
| 32  | NCT06566885        | AstraZeneca. 2025 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Real-world Study Assessing Efficacy of TezepeLumaB in Patients With Severe Asthma Regardless of Phenotype in Russia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566885">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566885</a>                                                                                | Population      |
| 33  | NCT05677139        | AstraZeneca. 2025 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Study for Observing Severe Asthma in Patients Treated With Tezepelumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677139">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677139</a>                                                                                                                           | Population      |
| 34  | NCT06878261        | AstraZeneca. 2025 Sep 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD (D5241C00007). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06878261">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06878261</a>                                                                 | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 35  | NCT06473779        | AstraZeneca. 2025 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Open-label Study to Assess Reduction of Background Asthma Medication While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission With Tezepelumab in Patients 12-80yrs With Severe Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473779">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473779</a> | Population      |
| 36  | NCT06883305        | AstraZeneca. 2025 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06883305">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06883305</a>                                                                | Population      |
| 37  | NCT06023589        | AstraZeneca. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab Compared With Placebo in Children 5 to < 12 Years Old With Severe Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023589">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023589</a>                                               | Population      |
| 38  | NCT06455462        | AstraZeneca. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Severe Asthma Treated With Tezepelumab in the Real World.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455462">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455462</a>                                                   | Population      |
| 39  | NCT06948396        | AstraZeneca. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Clinical Profile of Patients With Uncontrolled Severe Asthma Treated With Tezepelumab in Italy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948396">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948396</a>                                                           | Population      |
| 40  | NCT07013760        | AstraZeneca. 2025 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab After Marketing Approval in Spain.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013760">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013760</a>                                                                       | Population      |
| 41  | NCT06706817        | AstraZeneca. 2025 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Changes in Symptoms in Adult Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment With Tezepelumab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06706817">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06706817</a>                             | Studientyp      |
| 42  | NCT05729711        | AstraZeneca. 2025 Sep 24. ClinicalTrials.gov: TEZSPIRE (Tezepelumab) Asthma Japan Post-Marketing Study (PMS). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729711">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729711</a>                                                                                                                         | Population      |
| 43  | NCT06724575        | AstraZeneca. 2025 Sep 26. ClinicalTrials.gov: EVOLVE Study: The Real-life Clinical Practice With Tezepelumab in Greece. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724575">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724575</a>                                                                                                               | Population      |
| 44  | NCT05922891        | AstraZeneca. 2025 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab PRO Study.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922891">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922891</a>                                                                                                                                                               | Population      |
| 45  | NCT02698501        | Celeste P. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Effects of Anti-TSLP in Patients With Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02698501">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02698501</a>                                                                                                                                           | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 46  | NCT06666504        | Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2024 Okt 30. ClinicalTrials.gov: The Inflammatory Profile of Exacerbations in Patients With Severe Asthma Receiving Tezepelumab: The TezEx Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666504">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666504</a>                       | Population      |
| 47  | NCT06230354        | Imperial CL. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230354">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230354</a>                                                        | Population      |
| 48  | NCT05740748        | McMaster University. 2023 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab and Methacholine Airway Hyperresponsiveness in Participants With Mild Allergic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740748">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740748</a>                                                           | Population      |
| 49  | NCT05280418        | McMaster University. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab on Airway Structure and Function in Patients With Uncontrolled Moderate-to-severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280418">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280418</a>                                                         | Population      |
| 50  | NCT07046117        | Medical University of Vienna. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Tezepelumab on Barrier Function in Severe Asthmatic Patients With and Without Comorbid Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07046117">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07046117</a>           | Studientyp      |
| 51  | NCT02512900        | MedImmune LLC. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 (AMG 157) in Adolescents With Mild to Moderate Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02512900">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02512900</a>                                                        | Population      |
| 52  | NCT02525094        | MedImmune LLC. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults With Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525094">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525094</a>                                                                   | Population      |
| 53  | NCT02054130        | MedImmune LLC. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 (AMG 157) in Adult Subjects With Inadequately Controlled, Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02054130">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02054130</a>                                      | Population      |
| 54  | NCT02237196        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Anti-TSLP (AMG 157) Plus Antigen-Specific Immunotherapy for Induction of Tolerance in Individuals With Cat Allergy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02237196">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02237196</a> | Population      |
| 55  | NCT07015996        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2025 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tezepelumab in Peanut Oral Immunotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015996">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015996</a>                                                              | Population      |
| 56  | NCT06456450        | Taichung Veterans General Hospital. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Taiwan Severe Asthma Biologic Registry. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450</a>                                                                                                       | Population      |
| 57  | NCT05651841        | University Hospital M. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: REVERsING Airway Remodelling With Tezepelumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651841">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651841</a>                                                                                                             | Population      |

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 58                                 | NCT07013123        | University Hospital M. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Potency of HDM Sublingual AIT Tablets in Assuring the Persistency of Asthma Control in HDM Allergic Patients With Severe Asthma, Treated With Tezepelumab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013123">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013123</a>                                                                                                                                            | Population      |
| 59                                 | NCT06705764        | University of Alberta. 2025 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Tezepelumab in the Treatment of Emergency Room Asthma in Adults (TERAA).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06705764">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06705764</a>                                                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 60                                 | NCT06617754        | Vibeke B. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: International Severe CRSwNP Registry 2024-2028.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754</a>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studientyp      |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| 61                                 | 2018-001997-52     | Amgen Inc. 2018 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Dose-Ranging, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab Alone or Combined with Topical Corticosteroids in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001997-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001997-52</a>            | Population      |
| 62                                 | 2020-002759-39     | Amgen Inc.. 2021 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose-Ranging, Phase 2b Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002759-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002759-39</a>                 | Population      |
| 63                                 | 2022-003286-37     | AstraZeneca. 2022 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Potential Effect of tezepelumab on the Humoral Immune Response to Seasonal Quadrivalent I..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003286-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003286-37</a>    | Population      |
| 64                                 | 2017-003079-69     | AstraZeneca AB. 2018 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid ..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003079-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003079-69</a> | Population      |
| 65                                 | 2017-003078-15     | AstraZeneca AB. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asth..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003078-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003078-15</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 66  | 2018-002069-21     | AstraZeneca AB. 2018 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with Inadequately Controlled Asthma on Inhaled C..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002069-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002069-21</a> | Population      |
| 67  | 2018-002501-53     | AstraZeneca AB. 2019 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Se..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002501-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002501-53</a> | Population      |
| 68  | 2018-004588-30     | AstraZeneca AB. 2019 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel group, Functionality, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe and Autoinjector with Home-administered Subcutaneous Tezepelumab i..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004588-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004588-30</a>   | Population      |
| 69  | 2019-001363-67     | AstraZeneca AB. 2019 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter, Phase 2a Study to Explore the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstru..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001363-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001363-67</a> | Population      |
| 70  | 2020-000554-97     | AstraZeneca AB. 2020 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children 5 to 11 Years of Age with Mild, Moderate, or Severe Asthma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000554-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000554-97</a>                                                     | Population      |
| 71  | 2021-006691-17     | AstraZeneca AB. 2022 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 40-week Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Depend..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006691-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006691-17</a> | Population      |
| 72  | 2021-005457-85     | AstraZeneca AB. 2022 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Single-arm, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Tezepelumab 210 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Participants with Severe Asthma on High-do..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005457-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005457-85</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 73  | 2022-001294-31     | AstraZeneca AB. 2022 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001294-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001294-31</a>                                  | Population      |
| 74  | 2022-000179-38     | Bispebjerg H. 2022 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of tezepelumab. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000179-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000179-38</a>   | Population      |
| 75  | 2015-005542-56     | Copenhagen University Hospital Bispebjerg. 2016 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of anti-TSLP on airway hyperresponsiveness and mast cell phenotype in asthma - A randomized double-blind, placebo-controlled trial of MEDI9929 The UPSTREAM study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005542-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005542-56</a> | Population      |
| 76  | 2013-003269-33     | MedImmune LLC. 2014 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003269-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003269-33</a>                            | Population      |
| 77  | 2014-005450-19     | MedImmune LLC. 2015 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005450-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005450-19</a>                                                                                  | Population      |
| 78  | 2015-000595-10     | MedImmune Ltd. 2015 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000595-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000595-10</a>                           | Population      |
| 79  | 2022-003584-18     | Philipps University Marburg. 2023 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003584-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003584-18</a>                                                                   | Population      |
| 80  | 2022-002891-35     | University Hospital of Montpellier. 2023 Jan 4. ClinicalTrialsRegister.eu: REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab (REVERT): a protocol for a double-blind randomized controlled trial for patients with asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002891-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002891-35</a>                                        | Population      |

| Nr.                                              | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| 81                                               | 2024-516806-49-00  | AstraZeneca AB. 2024 Nov 11. CTIS: IMPD-Q-only application. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516806-49-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516806-49-00</a>                                                                                                                                                                                                                            | Population      |
| 82                                               | 2023-504648-33-00  | AstraZeneca AB. 2024 Nov 15. CTIS: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 28-week Phase III Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SUNRISE). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504648-33-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504648-33-00</a>                        | Population      |
| 83                                               | 2024-520217-47-00  | AstraZeneca AB. 2025 Mrz 19. CTIS: IMPD-Q-only application. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520217-47-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520217-47-00</a>                                                                                                                                                                                                                            | Population      |
| 84                                               | 2023-504277-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Mai 13. CTIS: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504277-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504277-20-00</a>                                                                               | Population      |
| 85                                               | 2022-502984-39-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 5. CTIS: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Placebo-Controlled, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in 5 to < 12 Year Old Children with Severe Uncontrolled Asthma (HORIZON). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502984-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502984-39-00</a>                                              | Population      |
| 86                                               | 2024-513862-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 18. CTIS: A Multicentre, Single-Arm, Phase 3b Study to Assess Changes in Symptoms in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment with Tezepelumab (ESSENCE). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513862-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513862-20-00</a>                                                           | Studientyp      |
| 87                                               | 2024-517458-90-00  | AstraZeneca AB. 2025 Aug 27. CTIS: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EMBARK). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517458-90-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517458-90-00</a>  | Population      |
| 88                                               | 2024-517457-27-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 10. CTIS: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (JOURNEY). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517457-27-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517457-27-00</a> | Population      |



| Nr.                                                          | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 89                                                           | 2024-512113-41-00   | AstraZeneca AB. 2025 Sep 24. CTIS: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Phase IIIb Study to Assess the Potential for Tezepelumab-treated Patients with Severe Asthma to Reduce Background Therapy While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission (ARRIVAL). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512113-41-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512113-41-00</a>                      | Population      |
| 90                                                           | 2024-513195-18-00   | Centre Hospitalier Univ. 2025 Feb 20. CTIS: REVERT : REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab : a protocol for a double blind randomized controlled trial for patients with asthma. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513195-18-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513195-18-00</a>                                                                                                                   | Population      |
| 91                                                           | 2024-514794-22-01   | Imperial College London Limited. 2025 Mai 2. CTIS: A RAndomised Placebo Controlled Trial - to Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in EGPA- RACE-MATE. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514794-22-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514794-22-01</a>                                                                                                                              | Population      |
| 92                                                           | 2024-517538-16-00   | Medical University of Vienna. 2025 Mrz 3. CTIS: Effect of Tezepelumab on barrier function in severe asthmatic patients with and without comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyps ' an exploratory study. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517538-16-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-517538-16-00</a>                                                                                          | Studientyp      |
| 93                                                           | 2024-510884-51-00   | Philipps-Univ. 2025 Sep 11. CTIS: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia - A prospective two-armed, phase II clinical multicentre randomized, placebo-controlled (2:1), blinded with open-label extension trial (TEFIBEOS). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-510884-51-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-510884-51-00</a> | Population      |
| 94                                                           | 2024-511730-12-00   | Region H. 2024 Nov 1. CTIS: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Tezepelumab. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-511730-12-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-511730-12-00</a>                                                                          | Population      |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| 95                                                           | JPRN-jRCT2021230017 | Ageishi Y. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021230017">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021230017</a>                                                                                                                                                 | Population      |
| 96                                                           | NCT01405963         | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Double-blind, Multiple Dose Study in Subjects With Mild Atopic Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405963">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405963</a>                                                                                                                                                                                                                                                                    | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 97  | NCT00972179            | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety Study of AMG 157 in Healthy Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972179">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972179</a>                                                                                                              | Population      |
| 98  | NCT00757042            | Amgen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety Study of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects With Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757042">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757042</a>                                                                          | Population      |
| 99  | NCT03809663            | Amgen. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809663">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809663</a>                             | Population      |
| 100 | NCT04833855            | Amgen. 2025 Apr 14. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833855">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833855</a>                                                                               | Population      |
| 101 | EUCTR2018-001997-52-GB | Amgen Inc. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-GB</a> | Population      |
| 102 | EUCTR2018-001997-52-CZ | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-CZ</a>  | Population      |
| 103 | EUCTR2018-001997-52-LV | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-LV">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-LV</a>  | Population      |
| 104 | EUCTR2018-001997-52-EE | Amgen Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-EE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-EE</a>  | Population      |
| 105 | EUCTR2018-001997-52-HU | Amgen Inc. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-HU</a> | Population      |
| 106 | EUCTR2018-001997-52-DE | Amgen Inc. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001997-52-DE</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 107 | EUCTR2020-002759-39-FR | Amgen Inc.. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tezepelumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002759-39-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002759-39-FR</a>                                                                                   | Population      |
| 108 | JPRN-jRCT2080224747    | Amgen KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Dose Ranging Placebo-Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tezepelumab in Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224747">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224747</a>                                                    | Population      |
| 109 | NCT06740045            | Andrew Thamboo MD. 2025 Jan 6. WHO ICTRP: Opening the ‚Black Box‘ on Tezepelumab’s Effect on Chronic Rhinosinusitis With Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06740045">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06740045</a>                                                                                            | Studientyp      |
| 110 | NCT06189742            | Anne E. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Tezepelumab in Allergic Rhinitis and Asthma Study (TEZARS).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06189742">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06189742</a>                                                                                                                                         | Population      |
| 111 | NCT06438913            | Asan Medical Center. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Tezepelumab Treatment in Korean Severe Asthma Patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06438913">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06438913</a>                                                                                                                               | Population      |
| 112 | NCT05507242            | Asger S. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Effects of Blocking TSLP on Airway Inflammation and the Epithelial Immune-response to Exacerbation Triggers in Patients With COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507242">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507242</a>                                                                 | Population      |
| 113 | NCT01913028            | AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 After Single Administration in Healthy Male Japanese Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913028">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913028</a>                          | Population      |
| 114 | NCT03989544            | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab After Being Delivered by an Accessorized Pre Filled Syringe or Autoinjector Compared With Vial and Syringe in Healthy Adult Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989544">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989544</a> | Population      |
| 115 | NCT03347279            | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347279">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347279</a>                                                                                                        | Population      |
| 116 | NCT04362410            | AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tezepelumab Phase 1 PK Study in Healthy Chinese Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362410">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362410</a>                                                                                                                                     | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 117 | NCT03406078        | AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406078">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406078</a>                                                  | Population      |
| 118 | NCT04048343        | AstraZeneca. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Long-term Safety of Tezepelumab in Japanese Subjects With Inadequately Controlled Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048343">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048343</a>                                                                                                   | Population      |
| 119 | NCT03706079        | AstraZeneca. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe, Uncontrolled Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706079">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706079</a>                                                                  | Population      |
| 120 | NCT04673630        | AstraZeneca. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab in Children With Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04673630">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04673630</a>                                                                                                                     | Population      |
| 121 | NCT05062759        | AstraZeneca. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Tezepelumab on the Immune Response to Influenza Vaccination in Participants With Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062759">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062759</a>                                                                              | Population      |
| 122 | NCT05274815        | AstraZeneca. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274815">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274815</a>                                                                      | Population      |
| 123 | NCT06487065        | AstraZeneca. 2024 Dez 2. WHO ICTRP: Observational Retrospective Study To Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab in the Framework Of Use in Special Situations Prior to Commercialisation in Spain.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06487065">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06487065</a> | Population      |
| 124 | NCT05398263        | AstraZeneca. 2025 Apr 21. WHO ICTRP: Tezepelumab Efficacy and Safety in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398263">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398263</a>                                                                           | Population      |
| 125 | NCT06951867        | AstraZeneca. 2025 Mai 5. WHO ICTRP: Tezspire Cardiac Events PASS.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06951867">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06951867</a>                                                                                                                                                                       | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 126 | NCT05677139        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study for Observing Severe Asthma in Patients Treated With Tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677139">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677139</a>                                                            | Population      |
| 127 | NCT06883305        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06883305">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06883305</a>               | Population      |
| 128 | NCT06878261        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants With Moderate to Very Severe COPD (D5241C00007).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06878261">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06878261</a> | Population      |
| 129 | NCT05329194        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety Study of Tezepelumab in Adults & Adolescent Participants With Severe Asthma in the United States.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329194">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329194</a>           | Population      |
| 130 | NCT05583227        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583227">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583227</a>                                                        | Population      |
| 131 | NCT06724575        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: EVOLVE Study: The Real-life Clinical Practice With Tezepelumab in Greece.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06724575">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06724575</a>                                                            | Population      |
| 132 | NCT06566885        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Real-world Study Assessing Efficacy of TezepeLumaB in Patients With Severe Asthma Regardless of Phenotype in Russia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06566885">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06566885</a>                 | Population      |
| 133 | NCT03927157        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Severe Uncontrolled Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927157">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927157</a>                                                             | Population      |
| 134 | NCT06998095        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab (Tezspire) Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06998095">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06998095</a>                                                               | Population      |
| 135 | NCT05922891        | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab PRO Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05922891">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05922891</a>                                                                                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 136 | NCT06473779            | AstraZeneca. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Open-label Study to Assess Reduction of Background Asthma Medication While Sustaining Asthma Control and Clinical Remission With Tezepelumab in Patients 12-80yrs With Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06473779">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06473779</a>                                          | Population      |
| 137 | NCT06706817            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A Study to Investigate Changes in Symptoms in Adult Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment With Tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06706817">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06706817</a>                                                                       | Studientyp      |
| 138 | NCT06023589            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab Compared With Placebo in Children 5 to < 12 Years Old With Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06023589">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06023589</a>                                                                                        | Population      |
| 139 | NCT07013760            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Characterize and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Tezepelumab After Marketing Approval in Spain.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013760">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013760</a>                                                                                                                 | Population      |
| 140 | NCT06948396            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Observational Study on the Clinical Profile of Patients With Uncontrolled Severe Asthma Treated With Tezepelumab in Italy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06948396">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06948396</a>                                                                                                     | Population      |
| 141 | NCT06455462            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Severe Asthma Treated With Tezepelumab in the Real World; a Retrospective, Observational Medical Chart Review Conducted in UK Severe Asthma Centres.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06455462">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06455462</a> | Population      |
| 142 | NCT05729711            | AstraZeneca. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: TEZSPIRE (Tezepelumab) Asthma Japan Post-Marketing Study (PMS).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05729711">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05729711</a>                                                                                                                                                                | Population      |
| 143 | EUCTR2018-004588-30-PL | AstraZeneca AB. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Tezepelumab Home Use Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004588-30-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004588-30-PL</a>                                                                                                                                                                           | Population      |
| 144 | EUCTR2020-000554-97-GB | AstraZeneca AB. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: A study to evaluate how the body processes the drug tezepelumab (pharmacokinetics) in children 5 to 11 Years of age with asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-GB</a>                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 145 | EUCTR2018-002069-21-DK | AstraZeneca AB. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with uncontrolled asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002069-21-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002069-21-DK</a>                                                                                                              | Population      |
| 146 | EUCTR2017-003079-69-DE | AstraZeneca AB. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003079-69-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003079-69-DE</a>                                                            | Population      |
| 147 | EUCTR2017-003078-15-FR | AstraZeneca AB. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Phase 3 study to evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with severe asthma that is not controlled.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003078-15-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003078-15-FR</a>                                                                                        | Population      |
| 148 | EUCTR2018-002501-53-DE | AstraZeneca AB. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: A Phase 3 extension study designed to evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with severe, uncontrolled asthma on Inhaled Corticosteroids and at least one additional asthma controller.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002501-53-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002501-53-DE</a> | Population      |
| 149 | EUCTR2020-000554-97-HU | AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A study to evaluate how the body processes the drug tezepelumab (pharmacokinetics) in children 5 to 11 Years of age with asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000554-97-HU</a>                                                                                              | Population      |
| 150 | EUCTR2021-005457-85-ES | AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study to evaluate efficacy and safety of Tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adult patients with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005457-85-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005457-85-ES</a>                                                                                                | Population      |
| 151 | EUCTR2019-001363-67-FR | AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A Phase 2a study to assess the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults with Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-FR</a>                                                                                                                 | Population      |
| 152 | EUCTR2019-001363-67-DK | AstraZeneca AB. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Phase 2a study to assess the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults with Moderate to Very Severe COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001363-67-DK</a>                                                                                                                | Population      |
| 153 | EUCTR2022-001294-31-SE | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SE</a>                                                                                                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 154 | EUCTR2022-001294-31-DK | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-DK</a>                       | Population      |
| 155 | EUCTR2022-001294-31-SK | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-SK</a>                       | Population      |
| 156 | EUCTR2022-001294-31-NO | AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms and esophageal histology with tezepelumab compared with placebo in patients aged 12 to 80 years old with eosinophilic esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-NO">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001294-31-NO</a>                       | Population      |
| 157 | CTIS2024-516806-49-00  | AstraZeneca AB. 2024 Dez 10. WHO ICTRP: IMPD-Q-only application.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516806-49-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516806-49-00</a>                                                                                                                                                                             | Population      |
| 158 | CTIS2024-520217-47-00  | AstraZeneca AB. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: IMPD-Q-only application.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-520217-47-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-520217-47-00</a>                                                                                                                                                                             | Population      |
| 159 | PER-058-22             | AstraZeneca AB. 2025 Mai 26. WHO ICTRP: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 28-week Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SUNRISE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-22">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-22</a> | Population      |
| 160 | CTRI/2025/05/086621    | AstraZeneca AB. 2025 Mai 26. WHO ICTRP: A study to learn how well tezepelumab works and how safe it is in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/05/086621">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/05/086621</a>                                                                              | Population      |
| 161 | CTIS2024-513862-20-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A study to investigate changes in symptoms in adult participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis initiating treatment with tezepelumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513862-20-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513862-20-00</a>                                              | Studientyp      |
| 162 | CTIS2024-517457-27-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517457-27-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517457-27-00</a>                                              | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 163 | CTIS2024-517458-90-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adult Participants with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EMBARK).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517458-90-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517458-90-00</a>                                                      | Population      |
| 164 | CTIS2022-502984-39-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of tezepelumab compared with placebo in children 5 to &lt; 12 years old with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502984-39-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502984-39-00</a>                                                                            | Population      |
| 165 | CTIS2024-512113-41-00  | AstraZeneca AB. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: An open-label study to assess reduction of daily asthma medication with tezepelumab in patients 12 to 80 years of age with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512113-41-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512113-41-00</a>                                                                             | Population      |
| 166 | JPRN-jRCT2080224709    | AstraZeneca KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: NOZOMI.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224709">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224709</a>                                                                                                                                                                                                                   | Population      |
| 167 | JPRN-jRCT2080224731    | AstraZeneca KK. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: PATH-HOME.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224731">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224731</a>                                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 168 | JPRN-jRCT2080223791    | AstraZeneca KKA. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: NAVIGATOR.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223791">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223791</a>                                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 169 | EUCTR2022-000179-38-DK | Bispebjerg H. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: The effect of blocking TSLP signalling on airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000179-38-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000179-38-DK</a>                                                                                                 | Population      |
| 170 | NCT02698501            | Celeste P. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Effects of Anti-TSLP in Patients With Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02698501">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02698501</a>                                                                                                                                                                                                   | Population      |
| 171 | EUCTR2015-005542-56-DK | Copenhagen University Hospital Bispebjerg. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Effects of anti-TSLP on airway hyperresponsiveness and mast cell phenotype in asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005542-56-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005542-56-DK</a>                                                                                                    | Population      |
| 172 | JPRN-UMIN000050670     | Department of Respiratory Medicine UoT. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Exploration of biomarkers to predict the effects of anti TSLP antibody (Tezepelumab) in refractory asthma patients using comprehensive analyses of changes in gene expression in whole blood cells.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050670">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050670</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund |
|-----|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 173 | NCT06666504           | Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: The Inflammatory Profile of Exacerbations in Patients With Severe Asthma Receiving Tezepelumab: The TezEx Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06666504">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06666504</a>                                                                          | Population      |
| 174 | NCT06230354           | Imperial CL. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06230354">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06230354</a>                                                                                                           | Population      |
| 175 | CTIS2024-514794-22-01 | Imperial College London Limited. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Randomised Placebo Controlled Trial - to Explore the Efficacy and Mechanism of Action of Tezepelumab in EGPA- RACE-MATE.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514794-22-01">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514794-22-01</a>                                                       | Population      |
| 176 | JPRN-UMIN000049566    | Japanese Red Cross Medical Center. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Prospective Study to Identify Efficacy, Safety, and Predictors of Tezepelumab in Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049566">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049566</a>                                                                                     | Population      |
| 177 | JPRN-UMIN000052764    | Juntendo University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Development of a biomarker for predicting the clinical effectiveness of tezepelumab in patients with severe asthma and elucidation of immunomodulatory effects of tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052764">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052764</a> | Population      |
| 178 | NL-OMON54288          | Longziekten. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Type 2 low asthma in obese and non-obese patients treated with Tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54288">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54288</a>                                                                                                                                           | Population      |
| 179 | NCT05740748           | McMaster University. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Tezepelumab and Methacholine Airway Hyperresponsiveness in Participants With Mild Allergic Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05740748">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05740748</a>                                                                                                               | Population      |
| 180 | NCT05280418           | McMaster University. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Tezepelumab on Airway Structure and Function in Patients With Uncontrolled Moderate-to-severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05280418">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05280418</a>                                                                                                           | Population      |
| 181 | CTIS2024-517538-16-00 | Medical University of Vienna. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: TezeBarrier Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517538-16-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-517538-16-00</a>                                                                                                                                                                 | Studientyp      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 182 | NCT07046117            | Medical University of Vienna. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Effect of Tezepelumab on Barrier Function in Severe Asthmatic Patients With and Without Comorbid Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07046117">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07046117</a>                                                                                                                         | Studientyp      |
| 183 | EUCTR2014-005450-19-PL | MedImmune LLC. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: A Clinical Study to Investigate the Effects of MEDI9929, a Drug Under Investigation, in Adolescents with Mild to Moderate Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005450-19-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005450-19-PL</a>                                                                                                                          | Population      |
| 184 | EUCTR2013-003269-33-HU | MedImmune LLC. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: A clinical trial to investigate the effects of MEDI9929, a drug used in clinical research, in adults with uncontrolled, severe asthma, a disease that causes variable and recurring inflammation of the airways leading to difficulty in breathing.&#x0D;.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003269-33-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003269-33-HU</a> | Population      |
| 185 | NCT02525094            | MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults With Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525094">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525094</a>                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 186 | NCT02054130            | MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 (AMG 157) in Adult Subjects With Inadequately Controlled, Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054130">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054130</a>                                                                                                                                                   | Population      |
| 187 | EUCTR2015-000595-10-DE | MedImmune Ltd. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults with Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000595-10-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000595-10-DE</a>                                                                                                                                                            | Population      |
| 188 | JPRN-UMIN000052531     | Nagasaki University Hospital. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: The Impact of PAI-1 Gene Polymorphisms on the Efficacy of Tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052531">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052531</a>                                                                                                                                                                              | Population      |
| 189 | JPRN-UMIN000050222     | Nagoya City University. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Clinical efficacy and predictors of effectiveness to anti-TSLP antibody (tezepelumab) in patients with asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050222">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050222</a>                                                                                                                                            | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 190 | NCT02237196            | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anti-TSLP (AMG 157) Plus Antigen-Specific Immunotherapy for Induction of Tolerance in Individuals With Cat Allergy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237196">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237196</a>                                                                                                                          | Population      |
| 191 | NCT07015996            | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Efficacy of Tezepelumab in Peanut Oral Immunotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07015996">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07015996</a>                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 192 | JPRN-jRCTs071230026    | Okamoto I. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: TERESA study (TERESA study).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071230026">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071230026</a>                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 193 | EUCTR2022-003584-18-DE | Philipps University Marburg. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Tezepelumab (anti-TSLP-mab) in interstitial lung disease with progressive pulmonary fibrosis and elevated blood eosinophil granulocyte counts.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003584-18-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003584-18-DE</a>                                                                                                           | Population      |
| 194 | CTIS2024-510884-51-00  | Philipps-Univ. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia - A prospective two-armed, phase II clinical multicentre randomized, placebo-controlled (2:1), blinded with open-label extension trial (TEFIBEOS).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510884-51-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510884-51-00</a> | Population      |
| 195 | CTIS2024-511730-12-00  | Region H. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Effects of blocking TSLP on airway inflammation and the epithelial immune-response to exacerbation triggers in patients with COPD A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Tezepelumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511730-12-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511730-12-00</a>                                                                         | Population      |
| 196 | JPRN-UMIN000044672     | Showa University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Dupilumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044672">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044672</a>                                   | Population      |
| 197 | ISRCTN37454686         | TASC - University of Dundee/NHS Tayside. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Assessing airway twitchiness in patients with severe asthma on biologics as they reduce their inhaled corticosteroid dose.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37454686">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37454686</a>                                                                                                                                   | Population      |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 198                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ChiCTR2500096479       | The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tezepelumab in patients with eosinophilic esophagitis. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500096479">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500096479</a>                                 | Population      |
| 199                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT05651841            | University Hospital M. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: REVERsing Airway Remodelling With Tezepelumab. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651841">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651841</a>                                                                                                            | Population      |
| 200                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT07013123            | University Hospital M. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Potency of HDM Sublingual AIT Tablets in Assuring the Persistency of Asthma Control in HDM Allergic Patients With Severe Asthma, Treated With Tezepelumab. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013123">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07013123</a> | Population      |
| 201                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EUCTR2022-002891-35-FR | University Hospital of Montpellier. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: REVERsing airway Remodelling with Tezepelumab (REVERT). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002891-35-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002891-35-FR</a>                                                                | Population      |
| 202                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT06705764            | University of Alberta. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Tezepelumab in the Treatment of Emergency Room Asthma in Adults (TERAA). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06705764">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06705764</a>                                                                                   | Population      |
| 203                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ISRCTN75982397         | University of Leicester. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Biomarkers of asthma remission after tezepelumab treatment. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75982397">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75982397</a>                                                                                        | Population      |
| 204                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NL-OMON25171           | Unknown. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Type 2 low asthma in obese and non-obese patients treated with Tezepelumab. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25171">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25171</a>                                                                                           | Population      |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last update</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |

**Suche nach RCT mit der zVT Mepolizumab für einen möglichen indirekten Vergleich**

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| 1                          | NCT01520051        | Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2012 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01520051">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01520051</a>                                                                             | Population      |
| 2                          | NCT04865575        | Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Systems Pharmacology Approach to Uncontrolled Pediatric Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04865575">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04865575</a>                                                                               | Population      |
| 3                          | NCT06024707        | Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2023 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Fluctuation Analyses of Asthma Patients With Biologics Use. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024707">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024707</a>                                                                                    | Population      |
| 4                          | NCT04612556        | Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics on a Long Term (MESILICO). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612556">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612556</a>                                                                                                    | Population      |
| 5                          | NCT05708300        | Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of Response to Mepolizumab Treatment in Patients With Nasal Polyps With or Without Bronchial Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708300">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708300</a>                                                             | Population      |
| 6                          | NCT04022447        | Assistance Publique - H <sup>a</sup> pitaux de Paris. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Dupilumab for Severe Asthma in a Real Life Setting. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04022447">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04022447</a>                                                                                                         | Population      |
| 7                          | NCT03797404        | Assistance Publique - H <sup>a</sup> pitaux de Paris. 2023 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Airway Remodeling During Mepolizumab Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03797404">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03797404</a>                                                                                                            | Population      |
| 8                          | NCT05972213        | Assistance Publique - H <sup>a</sup> pitaux de Paris. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Phenotypic and Functional Characterization of Neutrophils and Eosinophils in Severe Asthma Treated With Biotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05972213">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05972213</a>                                         | Population      |
| 9                          | NCT04763447        | Assistance Publique - H <sup>a</sup> pitaux de Paris. 2024 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Short Treatment with Omalizumab for Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763447">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763447</a>                                                                                                          | Population      |
| 10                         | NCT05030155        | Assistance Publique - H <sup>a</sup> pitaux de Paris. 2025 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Study of Mepolizumab-based Regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (E-merge). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030155">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030155</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 11  | NCT05136547        | AstraZeneca. 2023 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of the Efficacy of Biologics vs Usual Treatment on OCS Reduction for Severe Asthma Patients Using Health Insurance Claim Database. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05136547">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05136547</a>                | Population      |
| 12  | NCT04157348        | AstraZeneca. 2025 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157348</a>                                                                                                | Population      |
| 13  | NCT06261567        | AstraZeneca. 2025 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Chart Review to Investigate Clinical Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologics in the United Kingdom National Health Service. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06261567">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06261567</a> | Population      |
| 14  | NCT04084613        | Attikon H. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084613">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084613</a>                                                                     | Population      |
| 15  | NCT05576454        | Bio-Thera S. 2023 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Pharmacokinetics of BAT2606 Injection in Healthy Chinese Male Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576454">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576454</a>                                                                                | Population      |
| 16  | NCT00527566        | Brigham and Women's Hospital. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00527566">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00527566</a>                                                                   | Population      |
| 17  | NCT05902325        | Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2025 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Identifying Predictors Of Response To Mepolizumab In CRSwNP. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05902325">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05902325</a>                                                              | Studientyp      |
| 18  | NCT06239441        | Centre Integre Universitaire de Sante et Services. 2024 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Anti-IL-5/IL5R Inhibitors. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239441">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239441</a>                                                                                   | Population      |
| 19  | NCT05353179        | Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Study on Pharmacokinetics of Meperizumab Injection and NUCALA-½ in Healthy Male Volunteers. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353179">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353179</a>                                        | Population      |
| 20  | NCT00266565        | Children's Hospital Medical Center C. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00266565">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00266565</a>                                                                            | Population      |
| 21  | NCT04665141        | Clinica Universidad de Navarra U. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665141">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665141</a>                                                                        | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 22  | NCT03476109        | Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2022 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03476109">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03476109</a>        | Population      |
| 23  | NCT05040997        | Fondazione Policlinico Univ. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Mepolizumab (SASAM Study). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05040997">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05040997</a>     | Population      |
| 24  | NCT05792592        | Fondazione Policlinico Univ. 2023 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592</a>            | Population      |
| 25  | NCT06258772        | Fondazione Policlinico Univ. 2024 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab in the Treatment of Patients With Severe Uncontrolled CRSwNP: a Multicentric Real Life Observational Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06258772">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06258772</a> | Studientyp      |
| 26  | NCT04183192        | Food and Drug Administration (FDA). 2024 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183192">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183192</a>                         | Population      |
| 27  | NCT05441059        | Frisius MC. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Use of Nucala in Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05441059">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05441059</a>                                                                                                           | Population      |
| 28  | NCT02293265        | GlaxoSmithKline. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02293265">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02293265</a>                                                  | Population      |
| 29  | NCT00274703        | GlaxoSmithKline. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00274703">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00274703</a>                                              | Population      |
| 30  | NCT01366521        | GlaxoSmithKline. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01366521">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01366521</a>             | Population      |
| 31  | NCT01691508        | GlaxoSmithKline. 2017 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691508">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691508</a>                                                        | Population      |
| 32  | NCT01471327        | GlaxoSmithKline. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471327">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471327</a>                                                                                              | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 33  | NCT00097370        | GlaxoSmithKline. 2017 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00097370">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00097370</a>                                              | Population      |
| 34  | NCT01000506        | GlaxoSmithKline. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01000506">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01000506</a>                                                                      | Population      |
| 35  | NCT02020889        | GlaxoSmithKline. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02020889">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02020889</a>                                    | Population      |
| 36  | NCT00358449        | GlaxoSmithKline. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00358449">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00358449</a>                                                                       | Population      |
| 37  | NCT01842607        | GlaxoSmithKline. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01842607">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01842607</a>                                                               | Population      |
| 38  | NCT02281318        | GlaxoSmithKline. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02281318">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02281318</a> | Population      |
| 39  | NCT01691521        | GlaxoSmithKline. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691521">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691521</a>                       | Population      |
| 40  | NCT02105961        | GlaxoSmithKline. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961</a>                               | Population      |
| 41  | NCT02105948        | GlaxoSmithKline. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948</a>  | Population      |
| 42  | NCT03557060        | GlaxoSmithKline. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: NUCALA-½ Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03557060">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03557060</a>                                                                               | Population      |
| 43  | NCT03436511        | GlaxoSmithKline. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Burden of Disease Among Subjects With Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436511">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436511</a>                                         | Population      |
| 44  | NCT03221192        | GlaxoSmithKline. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Qualitative Analysis of Subject Experience of Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221192">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221192</a>                                                                              | Studientyp      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 45  | NCT03021304        | GlaxoSmithKline. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021304">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021304</a>                                                                                     | Population      |
| 46  | NCT02654145        | GlaxoSmithKline. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02654145">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02654145</a>                                                         | Population      |
| 47  | NCT02135692        | GlaxoSmithKline. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02135692">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02135692</a>                                       | Population      |
| 48  | NCT03014674        | GlaxoSmithKline. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03014674">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03014674</a> | Population      |
| 49  | NCT02377427        | GlaxoSmithKline. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02377427">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02377427</a>                                           | Population      |
| 50  | NCT02555371        | GlaxoSmithKline. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02555371">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02555371</a>                                          | Population      |
| 51  | NCT02836496        | GlaxoSmithKline. 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836496">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836496</a>                                     | Population      |
| 52  | NCT03055195        | GlaxoSmithKline. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055195">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055195</a>                                        | Population      |
| 53  | NCT00086658        | GlaxoSmithKline. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00086658">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00086658</a>                                                             | Population      |
| 54  | NCT03306043        | GlaxoSmithKline. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306043">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306043</a>    | Population      |
| 55  | NCT03137043        | GlaxoSmithKline. 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Prevalence of Severe Asthma in Spanish Hospitals.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137043">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137043</a>                                                                                      | Population      |
| 56  | NCT01362244        | GlaxoSmithKline. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab in Nasal Polyposis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362244">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362244</a>                                                                                                        | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 57  | NCT03085797        | GlaxoSmithKline. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085797">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085797</a>                                                                                                                                                                                                                                           | Population      |
| 58  | NCT01691859        | GlaxoSmithKline. 2023 Jun 28. ClinicalTrials.gov: MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691859">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691859</a>                                                                                                                                                                                                      | Population      |
| 59  | NCT03099096        | GlaxoSmithKline. 2023 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03099096">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03099096</a>                                                                                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 60  | NCT03298061        | GlaxoSmithKline. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298061">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298061</a>                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 61  | NCT03562195        | GlaxoSmithKline. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03562195">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03562195</a>                                                                                                                                                                                                                       | Population      |
| 62  | NCT04551989        | GlaxoSmithKline. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551989">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551989</a>                                                                                                                                                      | Population      |
| 63  | NCT03028480        | GlaxoSmithKline. 2024 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03028480">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03028480</a>                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 64  | NCT04276233        | GlaxoSmithKline. 2024 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab 100 Milligram (mg) Subcutaneous (SC) in Indian Participants Aged Greater Than or Equal to ( $\geq$ ) 18 Years With Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276233">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276233</a>                                                                                                          | Population      |
| 65  | NCT04718389        | GlaxoSmithKline. 2025 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718389">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718389</a>                                                                                                                                                 | Population      |
| 66  | NCT04965636        | GlaxoSmithKline. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study in Pediatrics With HyperEosinophilic Syndrome (SPHERE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965636">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965636</a>                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 67  | NCT00244686        | GlaxoSmithKline. 2025 Apr 25. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00244686">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00244686</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 68  | NCT05263934        | GlaxoSmithKline. 2025 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263934">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263934</a>                | Population          |
| 69  | NCT06041386        | GlaxoSmithKline. 2025 Aug 1. ClinicalTrials.gov: REIMAGINE - Real World EvaluatIon of Mepolizumab in Severe Asthma achievinG on Treatment clinlcal remissioN, a prospEctive Study.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041386">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041386</a>                                         | Population          |
| 70  | NCT04133909        | GlaxoSmithKline. 2025 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909</a>                                                  | Population          |
| 71  | NCT04512521        | Hannover Medical School. 2023 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512521">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512521</a>                                                               | Population          |
| 72  | NCT04158050        | Helsinki University Central Hospital. 2023 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Comparison of Biologicals in Treatment of Severe Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158050">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158050</a>                                                                                             | Population          |
| 73  | NCT04823585        | Helsinki University Central Hospital. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04823585">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04823585</a>                                                                      | Population          |
| 74  | NCT05626777        | Hospices Civils dL. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Symptoms Control and adhErenCe Assessment During Treatment With MepolizUmab New pREfilled Devices.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626777">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626777</a>                                                                    | Population          |
| 75  | NCT04641741        | Hospital Clinico Univ. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04641741">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04641741</a>                                                                                                               | Population          |
| 76  | NCT04463836        | Imperial CL. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Phenotyping Circulating and Lung Resident Eosinophils in Severe Asthma (P-CLESA).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04463836">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04463836</a>                                                                                             | Population          |
| 77  | NCT01705795        | Insel Gruppe AG UHB. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01705795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01705795</a>                                                                                                                        | Population          |
| 78  | NCT05923047        | Instituto de Investigaci+ <sup>a</sup> n Marqu+ <sup>s</sup> de Valdecilla. 2023 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab and In-office Nasal Polypectomy in Patients With Chronic Rhinosinusitis (CRS). A Three Arm Study.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923047">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923047</a> | Vergleichs-therapie |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 79  | NCT05063981        | Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA. 2025 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Treatment With Mepolizumab on Patients With Severe Refractory Eosinophilic Asthma With or Without CRSwNP.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063981">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063981</a>       | Population      |
| 80  | NCT02594332        | Johannes Gutenberg University Mainz. 2017 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02594332">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02594332</a> | Population      |
| 81  | NCT05895929        | Johns Hopkins University. 2025 Feb 5. ClinicalTrials.gov: The Role of IL5 in Epithelial Cell Integrity.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05895929">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05895929</a>                                                                                   | Population      |
| 82  | NCT05139381        | King's College Hospital NHS Trust. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study for Children & Adolescent With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype Treated With Mepolizumab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139381">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139381</a>            | Population      |
| 83  | NCT04578171        | Laval University. 2025 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Residual Exacerbations With Mepolizumab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578171">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578171</a>                                                                                               | Population      |
| 84  | NCT04412044        | Leuven KU. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04412044">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04412044</a>                                                                      | Population      |
| 85  | NCT05002621        | Mayo C. 2023 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Changes in Gene Transcription and Immunophenotypes Following Mepolizumab Treatment for Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002621">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002621</a>                                                   | Population      |
| 86  | NCT04305678        | Mayo C. 2024 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305678">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305678</a>                                                                                                          | Population      |
| 87  | NCT03494881        | Mayo C. 2025 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881</a>                                                                                  | Population      |
| 88  | NCT02559791        | McMaster University. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02559791">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02559791</a>                                      | Population      |
| 89  | NCT03470311        | McMaster University. 2023 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470311">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470311</a>                                        | Intervention    |
| 90  | NCT04765722        | McMaster University. 2025 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765722">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765722</a>                                                  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 91  | NCT01463644        | McMaster University. 2025 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01463644">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01463644</a>                                                                                                                                                               | Population          |
| 92  | NCT04538937        | Medical University Innsbruck. 2020 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Prospective Registry of Eosinophilia With Respiratory Manifestations With Translational Research Identifying and Characterizing Eosinophils.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538937">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538937</a>                                                                                                     | Population          |
| 93  | NCT06302959        | Medical University of Graz. 2024 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Clock Proteins as Prognostic Markers.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302959">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302959</a>                                                                                                                                                                                                             | Population          |
| 94  | NCT05091385        | Medical University of Lodz. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Mepolizumab in Polish Patients With Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091385">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091385</a>                                                                                                                                                                       | Population          |
| 95  | NCT06824649        | Medical University of South Carolina. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06824649">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06824649</a>                                                                                                                                                                                | Vergleichs-therapie |
| 96  | NCT06074588        | Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) Versus Chemotherapy in Previously Treated Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With EGFR Mutations or Other Genomic Alterations (MK-2870-004).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06074588">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06074588</a>                                    | Population          |
| 97  | NCT06312137        | Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Efficacy and Safety of Pembrolizumab With or Without Sacituzumab Tirumotecan (MK- 2870) in Adult Participants With Resectable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Not Achieving Pathological Complete Response (pCR) (MK-2870-019).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06312137">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06312137</a> | Population          |
| 98  | NCT06170788        | Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) GÜÐ 50% (MK-2870-007).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170788">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170788</a>      | Population          |
| 99  | NCT06231498        | Meyer Children's Hospital IRCC. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: The Epigenomic Signature of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06231498">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06231498</a>                                                                                                                                                                    | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 100 | NCT06069310        | National and Kapodistrian University of Athens. 2023 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Effectiveness in Patients With Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyps and Comorbid Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06069310">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06069310</a>                          | Vergleichs-therapie |
| 101 | NCT03292588        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292588">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292588</a>                           | Population          |
| 102 | NCT04128371        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128371">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128371</a>                                                                             | Population          |
| 103 | NCT06477653        | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2025 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Dupilumab as Add-On Therapy for Hypereosinophilic Syndrome With Partial Clinical Response to Eosinophil-Depleting Biologic Agents. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477653">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477653</a> | Population          |
| 104 | NCT04462224        | National JH. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Creation of Home-based Asthma Real-World Measures With Mobile Health Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462224">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462224</a>                                                                                                         | Population          |
| 105 | NCT03610685        | NHS greater Glasgow and Clyde. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610685">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610685</a>                                                                                             | Population          |
| 106 | NCT05189613        | Policlinico Univ. 2022 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Effectiveness in Severe Eosinophilic Asthma and Bronchiectasis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189613">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189613</a>                                                                                                    | Population          |
| 107 | NCT03324230        | Queen's University B. 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324230">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324230</a>                                                                                                            | Population          |
| 108 | NCT05689931        | Region S. 2023 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Blood Leukocyte Profiling in Eosinophilic Type 2 Asthma: Influence of Systemic IL-5 Targeting. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05689931">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05689931</a>                                                                                         | Population          |
| 109 | NCT05942222        | Rigshospitalet D. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Real-world, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Mepolizumab in Danish Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05942222">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05942222</a>                                         | Vergleichs-therapie |
| 110 | NCT07187583        | Rigshospitalet D. 2025 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Tapering of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07187583">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07187583</a>                                                                                                             | Vergleichs-therapie |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 111 | NCT05001529        | Scarlata S. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Flow Cytometry Analysis of Eosinophils in Severe Asthma Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001529">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001529</a>                                                                                                  | Population      |
| 112 | NCT05138250        | Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2025 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of the Use of 129Xe and 1H MRI to Measure the Modulation of Eosinophil-Related Inflammation by Mepolizumab In COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05138250">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05138250</a> | Population      |
| 113 | NCT03739320        | Sotiria General Hospital. 2018 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739320">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739320</a>                                 | Population      |
| 114 | NCT00292877        | St.Joseph's HH. 2011 Jan 24. ClinicalTrials.gov: The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00292877">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00292877</a>                                                                                               | Population      |
| 115 | NCT05642806        | St.Paul's Sinus Centre. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Comparison of Immune Profiles in Chronic Rhinosinusitis Patients After Mepolizumab Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05642806">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05642806</a>                                                          | Studientyp      |
| 116 | NCT06107101        | St.Paul's Sinus Centre. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: th2 Modulation CRSwNP. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107101">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107101</a>                                                                                                                                 | Studientyp      |
| 117 | NCT06456450        | Taichung Veterans General Hospital. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Taiwan Severe Asthma Biologic Registry. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450</a>                                                                                                    | Population      |
| 118 | NCT05320939        | Temple University. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Immunological Basis for Mepolizumab Activity in COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320939">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320939</a>                                                                                                        | Population      |
| 119 | NCT06348173        | Universit+« dMa. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Response and Remission to Treatment With Anti-IL5/IL5R Antagonists. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348173">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348173</a>                                                                                            | Population      |
| 120 | NCT04914078        | Universit+ß degli Studi di Ferrara. 2022 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914078</a>                                                                                     | Population      |
| 121 | NCT04181190        | Universita degli Studi di Ferrara. 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Effects of Anti-IL5 Biological Treatments on Blood IgE Levels in Severe Asthmatic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181190">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181190</a>                                                  | Population      |
| 122 | NCT06683261        | Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Real-life Evaluation of the Efficacy of Biologicals in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683261">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683261</a>                                   | Studientyp      |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 123 | NCT05241769        | University Hospital Birmingham. 2022 Feb 16. ClinicalTrials.gov: The Influence of Inhaled Corticosteroids Adherence on Treatment Response to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241769">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241769</a> | Population      |
| 124 | NCT03453021        | University Hospital G. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453021">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453021</a>                       | Population      |
| 125 | NCT05938972        | University Hospital G. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Real Life Study of Biologicals in Patients With Severe CRSwNP. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05938972">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05938972</a>                                                                  | Studientyp      |
| 126 | NCT05228041        | University Hospital L. 2022 Apr 12. ClinicalTrials.gov: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228041">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228041</a>                                                                                     | Studientyp      |
| 127 | NCT05404763        | University Hospital L. 2024 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab and Physical Activity in Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05404763">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05404763</a>                                                                             | Population      |
| 128 | NCT06501807        | University Hospital L. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy.: a French Registry. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501807">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501807</a>                                                                 | Studientyp      |
| 129 | NCT04550780        | University Hospital M. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Nation-wide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550780">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550780</a>                                                  | Studientyp      |
| 130 | NCT05495932        | University Hospital M. 2025 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab Pharmacokinetics Among Patients With Severe Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05495932">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05495932</a>                                                                 | Population      |
| 131 | NCT00716651        | University Hospital Schleswig-Holstein. 2012 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00716651">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00716651</a>                                            | Population      |
| 132 | NCT04924478        | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2021 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924478">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924478</a>                                 | Population      |
| 133 | NCT05130320        | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2021 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Severe Asthma Covid Vaccine Response Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130320">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130320</a>                                                      | Population      |
| 134 | NCT04680611        | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680611</a>                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 135 | NCT05144087        | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2025 Feb 19. ClinicalTrials.gov: The Influence of Mepolizumab on Structural and Inflammatory Cells in Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144087">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144087</a>                    | Population          |
| 136 | NCT06298448        | University Medical Center Groningen. 2024 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: eGPA and Local Inflammation Within the Ear, Nose and Throat Area. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06298448">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06298448</a>                                                                     | Population          |
| 137 | NCT05061329        | University of Aarhus. 2023 Dez 7. ClinicalTrials.gov: The Nasal Microbiome and Its Importance in Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061329">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061329</a>                                                                                                  | Population          |
| 138 | NCT05365841        | University of Crete. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Role of Epithelial Barrier Integrity in Biologic Treatment Response of Severe Asthmatics With/Out Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05365841">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05365841</a> | Vergleichs-therapie |
| 139 | NCT06911775        | University of Florence. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Eosinophil Subpopulations in Eosinophilic-associated Diseases. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06911775">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06911775</a>                                                                                     | Population          |
| 140 | NCT04075331        | University of Leicester. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075331">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075331</a>                                                                            | Population          |
| 141 | NCT04585997        | University of Newcastle A. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - 'Choosebetweenamab'. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585997">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585997</a>                                           | Population          |
| 142 | NCT03656380        | University of North Carolina CH. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Mepo for Eosinophilic Esophagitis (EoE) Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656380">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656380</a>                                                                                           | Population          |
| 143 | NCT04228588        | University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04228588">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04228588</a>                | Population          |
| 144 | NCT05147155        | University of Thessaly. 2025 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Impulse Oscillometry Measurements in Severe Eosinophilic Asthmatics Before and After Anti-IL-5 Factor Initiation. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147155">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147155</a>                                 | Population          |
| 145 | NCT03984799        | University of Virginia. 2022 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Interleukin-5 Receptor Expression in COPD. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984799">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984799</a>                                                                                                        | Population          |
| 146 | NCT00802438        | University of Wisconsin M. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00802438">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00802438</a>                                                                                              | Studientyp          |

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund     |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 147                                | NCT05270278        | Value Outcomes Ltd.. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Characteristics of Type 2- High Inflammatory Endotype of Asthma Using New Biomarkers From Peripheral Blood and Exhaled Air and Its Effect on the Outcome of Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278</a>                                                                                                                                                                    | Population          |
| 148                                | NCT05598814        | Vibeke B. 2025 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Mepolizumab to CRSwNP Through 12 Months - Randomised to FESS and Non-FESS Within the First 2 Weeks. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05598814">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05598814</a>                                                                                                                                                                                                                                                | Vergleichs-therapie |
| 149                                | NCT06617754        | Vibeke B. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: International Severe CRSwNP Registry 2024-2028. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studientyp          |
| 150                                | NCT06572267        | Xijing H. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Meplazumab in Patients With Coronary Artery Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06572267">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06572267</a>                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population          |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |
| 151                                | 2011-000586-12     | Academic Medical Center. 2011 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12</a>                                                                                                                                               | Population          |
| 152                                | 2018-002591-40     | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS. 2018 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002591-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002591-40</a>                                                                                                                 | Population          |
| 153                                | 2020-003318-10     | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2021 Aug 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of MEpolizumab-based regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy For Remission Induction In Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Prospective, randomized.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003318-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003318-10</a> | Population          |
| 154                                | 2019-001832-77     | AstraZeneca AB. 2019 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001832-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001832-77</a>                                 | Population          |
| 155                                | 2020-003358-63     | Bispebjerg H. 2020 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: OPTIMAL - Titration of treatment with biologics in severe asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003358-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003358-63</a>                                                                                                                                                                         | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 156 | 2018-003548-22     | Chiesi FS. . ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003548-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003548-22</a>                                              | Population          |
| 157 | 2017-002473-19     | Cliniques Univ. 2018 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: PREDICTIVE FACTORS AND MAGNITUDE OF RESPONSE TO OMALIZUMAB AND MEPOLIZUMAB IN ALLERGIC AND EOSINOPHILIC SEVERE ASTHMA: A MULTICENTER PRAGMATIC TRIAL IN BELGIUM. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002473-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002473-19</a>                                                                     | Population          |
| 158 | 2022-002923-37     | Department of Otorhinolaryngology Head & Neck and Audiology RCD. 2023 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimisation of treatment in patients with CRSwNP. An RCT of mepolizumab and surgical treatment with FESS and mepolizumab versus only mepolizumab over a 6- and 12-month follow-up. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002923-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002923-37</a> | Vergleichs-therapie |
| 159 | 2021-006681-21     | Franciscus Gasthuis & Vlietland. 2022 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Expertise Asthma COPD Program with Digital Support. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006681-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006681-21</a>                                                                                                                                                                 | Population          |
| 160 | 2004-000929-30     | GLAXO SMIT. 2004 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30</a>                                   | Population          |
| 161 | 2004-000930-35     | GLAXO SMIT. 2005 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35</a>                                         | Population          |
| 162 | 2007-000838-39     | GlaxoSmithKline Resaearch and Development Ltd. 2007 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39</a>                                                                                | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 163 | 2008-003772-21     | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2009 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: 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..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21</a>  | Population      |
| 164 | 2018-001540-56     | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2019 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 cha..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001540-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001540-56</a> | Population      |
| 165 | 2020-003612-28     | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2021 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group,multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and ad..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003612-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003612-28</a>   | Population      |
| 166 | 2021-000933-15     | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2022 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-week, open-label, single arm study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab SC in participants aged 6 to 17 years with hypereosinophilic syndrome.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000933-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000933-15</a>                                    | Population      |
| 167 | 2021-005726-15     | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2022 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-centre, non-inferiority study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005726-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005726-15</a> | Population      |
| 168 | 2009-014415-12     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2010 Jan 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12</a>      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 169 | 2010-022510-11     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2011 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11</a> | Population      |
| 170 | 2012-001644-21     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2013 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21</a>                                               | Population      |
| 171 | 2012-004385-17     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2013 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17</a> | Population      |
| 172 | 2014-000314-54     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54</a>        | Population      |
| 173 | 2013-004298-28     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28</a>                                                                                                  | Population      |
| 174 | 2013-001827-38     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38</a>    | Population      |
| 175 | 2013-004297-98     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98</a>                                                                   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 176 | 2014-000884-42     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Sep 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42</a> | Population      |
| 177 | 2014-002513-27     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2014 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27</a> | Population      |
| 178 | 2014-002666-76     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2015 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76</a>         | Population      |
| 179 | 2015-001152-29     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2015 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29</a>                                                                            | Population      |
| 180 | 2015-003697-32     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2015 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003697-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003697-32</a> | Population      |
| 181 | 2015-002361-32     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2016 Apr 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32</a>  | Population      |
| 182 | 2016-001304-37     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2016 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual co.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 183 | 2014-001232-11     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2016 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11</a> | Population      |
| 184 | 2016-002405-19     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19</a>  | Population      |
| 185 | 2016-001831-10     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10</a>    | Population      |
| 186 | 2016-002513-22     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22</a> | Population      |
| 187 | 2016-001832-36     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36</a> | Population      |
| 188 | 2016-004255-70     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70</a> | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 189 | 2017-000184-32     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2017 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32</a>                       | Population      |
| 190 | 2005-006074-10     | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.. 2006 Jun 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10</a>      | Population      |
| 191 | 2013-003073-10     | GlaxoSmithKline Research and Development. 2014 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10</a>         | Population      |
| 192 | 2012-001643-51     | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2012 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51</a>                                                             | Population      |
| 193 | 2012-001251-40     | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2012 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40</a> | Population      |
| 194 | 2012-001497-29     | GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2012 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29</a>             | Population      |
| 195 | 2017-001074-42     | GlaxoSmithKline Research and Development Ltd.. 2017 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIb, Randomized (Stratified), Double-Blind (Sponsor Open), Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of Nemoralisib (GSK2269557) Added to Standard of Care (SoC) Versus SoC Alon.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001074-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001074-42</a>     | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 196 | 2014-003162-25     | GlaxoSmithKline Research Ltd. 2015 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25</a>                   | Population      |
| 197 | 2015-005212-14     | GlaxoSmithKline SA. 2016 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 diseases.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14</a>                           | Population      |
| 198 | 2019-004085-17     | Imperial CL. 2020 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Treating severe paediatric asthma; a randomised controlled trial of mepolizumab and omalizumab (TREAT trial). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004085-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004085-17</a>                                                                                                                              | Population      |
| 199 | 2006-001791-20     | University Hospital of Schleswig-Holstein (UKSH). 2008 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20</a>                          | Population      |
| 200 | 2005-001932-61     | University Hospitals of Leicester. 2005 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61</a>                                                                      | Population      |
| 201 | 2015-001868-19     | University medical center of Johannes Gutenberg University Mainz. 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19</a> | Population      |
| 202 | 2016-002014-52     | University Medical Center Utrecht. 2019 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: DUAL HOMING MECHANISMS OF EOSINOPHILS TO THE SPUTUM; ONLY ONE OF WHICH IS SENSITIVE FOR MEPOLIZUMAB. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002014-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002014-52</a>                                                                                                                 | Population      |

| Nr.                                              | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 203                                              | 2019-004676-18     | University Medical Center Utrecht. 2022 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004676-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004676-18</a>                                                                                                                                                       | Population      |
| 204                                              | 2018-003924-35     | University of Leicester. 2019 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Trial of Mepolizumab Initiated During Admission to Hospital for a Severe Exacerbation of Eosinophilic COPD. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003924-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003924-35</a>                                                                                                                                           | Population      |
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| 205                                              | 2023-508069-34-01  | Amsterdam UMC. 2024 Jun 3. CTIS: Biomarkers for the prediction of individual CRSwNP patients' responses to mepolizumab. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-508069-34-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-508069-34-01</a>                                                                                                                                                                                                                          | Studientyp      |
| 206                                              | 2024-513427-17-00  | Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2025 Mai 26. CTIS: SHORTEN - Impact of omalizumab withdrawal after a 3 year duration treatment in well controlled severe allergic asthma : a multicentric randomized controlled trial. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513427-17-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513427-17-00</a>                                                                                                                    | Population      |
| 207                                              | 2024-513653-75-00  | Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2025 Aug 12. CTIS: E-merge - Evaluation of MEpolizumab-based regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy For Remission Induction In Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Prospective, randomized, controlled, double-blind study. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513653-75-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-513653-75-00</a>                                       | Population      |
| 208                                              | 2023-510248-19-00  | AstraZeneca AB. 2025 Mai 13. CTIS: A Randomised, 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 Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510248-19-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510248-19-00</a> | Population      |
| 209                                              | 2024-516783-29-00  | Cliniques Univ. 2025 Apr 15. CTIS: Predictive factors and magnitude of response to omalizumab and mepolizumab in allergic and eosinophilic severe asthma: PREDICTUMAB, an open-label, controlled, randomized multinational pragmatic trial. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516783-29-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516783-29-00</a>                                                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund     |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 210 | 2023-509026-21-00  | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2025 Jul 1. CTIS: A prospective, real-world, interventional study to evaluate the effect of mepolizumab on achieving clinical remission in participants with severe asthma. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509026-21-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509026-21-00</a>                                                                                                                                                                                                   | Population          |
| 211 | 2023-510019-20-00  | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2025 Jul 4. CTIS: A 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-centre, non-inferiority study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) receiving standard of care (SoC) therapy. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510019-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510019-20-00</a>                                | Population          |
| 212 | 2023-510110-36-00  | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2025 Jul 29. CTIS: A Phase 3, 52-week, open-label, single arm study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab SC in participants aged 6 to 17 years with hypereosinophilic syndrome. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510110-36-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510110-36-00</a>                                                                                                                                                                              | Population          |
| 213 | 2023-510230-84-00  | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2025 Sep 29. CTIS: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510230-84-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510230-84-00</a> | Population          |
| 214 | 2024-515247-28-00  | GlaxoSmithKline Research & Development Limited. . CTIS: Expanded access program for mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515247-28-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515247-28-00</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population          |
| 215 | 2022-501029-19-00  | Hospices Civils dL. 2024 Jan 15. CTIS: Symptoms control and adhErenCe assessment during treatment with mepolizUmab new pREfilled devices. SECURE. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501029-19-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501029-19-00</a>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Population          |
| 216 | 2023-505426-34-01  | Instituto De Investigacion Marques De Valdecilla. 2025 Jul 29. CTIS: Mepolizumab and in-office nasal polypectomy in patients with chronic rhinosinusitis (CRS). A three arm study. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505426-34-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505426-34-01</a>                                                                                                                                                                                                                                            | Vergleichs-therapie |

| Nr.                                                          | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund     |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 217                                                          | 2024-519758-35-01  | Rigshospitalet. 2025 Mai 27. CTIS: English Title: Tapering of biologics in CRSwNP. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-519758-35-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-519758-35-01</a>                                                                                                                   | Vergleichs-therapie |
| 218                                                          | 2022-502250-14-00  | Rigshospitalet. 2025 Jul 8. CTIS: Treatment of rhinosinuitis with nasal polyposis with dupilumab and mepolizumab: A randomized, multi-centre, head-to-head comparison in real-world Danish patients. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502250-14-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-502250-14-00</a> | Vergleichs-therapie |
| 219                                                          | 2024-519628-25-00  | Rigshospitalet. 2025 Aug 4. CTIS: English title: Complete remission study. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-519628-25-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-519628-25-00</a>                                                                                                                           | Vergleichs-therapie |
| 220                                                          | 2024-514632-24-02  | Rigshospitalet. 2025 Sep 5. CTIS: Optimisation of treatment in patients with CRSwNP. An RCT of. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514632-24-02">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514632-24-02</a>                                                                                                      | Vergleichs-therapie |
| 221                                                          | 2023-505839-12-01  | Sint Franciscus Vlietland Groep Stichting. 2023 Sep 26. CTIS: Biomarker-dRiven Dosing Interval Extension of biologics in asthma (the BIRDIE trial). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505839-12-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505839-12-01</a>                                                  | Population          |
| 222                                                          | 2023-508029-28-00  | Universitair Medisch CG. 2024 Feb 2. CTIS: eGPA and local inflammation within the ENT area. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-508029-28-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-508029-28-00</a>                                                                                                          | Population          |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |
| 223                                                          | NCT00292877        | .Joseph's HH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292877">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292877</a>                                                                                                                                                             | Population          |
| 224                                                          | NL-OMON45798       | Academisch MC. 2024 Apr 23. WHO ICTRP: The consequences of mepolizumab-mediated depletion of eosinophils on adaptive and innate immune responses. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45798">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45798</a>                                                                                                                | Population          |
| 225                                                          | NL-OMON36480       | Academisch MC. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON36480">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON36480</a>                                                                                                                                         | Population          |
| 226                                                          | NCT01520051        | Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520051">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520051</a>                                                                                                      | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 227 | CTIS2023-508069-34-01  | Amsterdam UMC. 2024 Aug 21. WHO ICTRP: Biomarkers for the prediction of individual CRSwNP patients' responses to mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508069-34-01">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508069-34-01</a>                                                                                                                            | Studientyp      |
| 228 | NL-OMON26797           | Amsterdam UMC UoA. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Analyse van uitgedemde lucht om de respons op behandeling met mepolizumab te voorspellen in patiënten met ernstig astma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26797">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26797</a>                                                                                                        | Population      |
| 229 | NCT04612556            | Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics on a Long Term (MESILICO).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04612556">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04612556</a>                                                                                                                                         | Population      |
| 230 | NCT05708300            | Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Biomarkers of Response to Mepolizumab Treatment in Patients With Nasal Polyps With or Without Bronchial Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708300">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708300</a>                                                                                                | Population      |
| 231 | EUCTR2018-002591-40-FR | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002591-40-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002591-40-FR</a>                                                                                        | Population      |
| 232 | EUCTR2020-003318-10-FR | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Evaluation of Mepolizumab-based regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy For Remission Induction In Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003318-10-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003318-10-FR</a> | Population      |
| 233 | CTIS2024-513653-75-00  | Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Evaluation of Mepolizumab-based regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy For Remission Induction In Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513653-75-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513653-75-00</a>             | Population      |
| 234 | NCT04157348            | AstraZeneca. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157348">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157348</a>                                                                                                                                                                     | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 235 | EUCTR2019-001832-77-FR | AstraZeneca AB. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A study to evaluate if benralizumab compared to mepolizumab may be beneficial in the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001832-77-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001832-77-FR</a> | Population      |
| 236 | NCT04084613            | Attikon H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04084613">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04084613</a>                                                                                  | Population      |
| 237 | NCT05576454            | Bio-Thera S. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Evaluate the Pharmacokinetics of BAT2606 Injection in Healthy Chinese Male Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576454">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576454</a>                                                                                              | Population      |
| 238 | EUCTR2020-003358-63-DK | Bispebjerg H. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: OPTIMAL - Individualized dosetitrations of biological treatment in severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003358-63-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003358-63-DK</a>                                                                         | Population      |
| 239 | NCT00527566            | Brigham and Women's Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527566">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527566</a>                                                                                | Population      |
| 240 | NCT05902325            | Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2025 Feb 24. WHO ICTRP: Identifying Predictors Of Response To Mepolizumab In CRSwNP.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05902325">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05902325</a>                                                                           | Studientyp      |
| 241 | NCT05353179            | Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: Study on Pharmacokinetics of Meperizumab Injection and NUCALA in Healthy Male Volunteers.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05353179">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05353179</a>                                                        | Population      |
| 242 | NCT00266565            | Children's Hospital Medical Center C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266565">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266565</a>                                                                                         | Population      |
| 243 | NCT04665141            | Clinica Universidad de Navarra U. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665141">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665141</a>                                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund     |
|-----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 244 | CTIS2024-516783-29-00  | Cliniques Univ. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Predictive factors and magnitude of response to omalizumab and mepolizumab in allergic and eosinophilic severe asthma: PREDICTUMAB, an open-label, controlled, randomized multinational pragmatic trial.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516783-29-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516783-29-00</a>                                                                                                                                             | Population          |
| 245 | NCT03476109            | Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476109">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476109</a>                                                                                                                                                                                                                                            | Population          |
| 246 | EUCTR2022-002923-37-DK | Department of Otorhinolaryngology Head;Neck and Audiology RCD. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Optimisation of treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. A clinical trial investigating the difference between biological treatment with Mepolizumab and Functional endoscopic sinus surgery (FESS) versus biological treatment with mepolizumab without sinus surgery.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002923-37-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002923-37-DK</a> | Vergleichs-therapie |
| 247 | NCT05040997            | Fondazione Policlinico Univ. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Mepolizumab (SASAM Study).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05040997">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05040997</a>                                                                                                                                                                                                                                        | Population          |
| 248 | NCT06258772            | Fondazione Policlinico Univ. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: Mepolizumab in the Treatment of Patients With Severe Uncontrolled CRSwNP: a Multicentric Real Life Observational Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258772">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258772</a>                                                                                                                                                                                                                                    | Studientyp          |
| 249 | NCT04183192            | Food and Drug Administration (FDA). 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183192">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183192</a>                                                                                                                                                                                                                                                            | Population          |
| 250 | EUCTR2008-002353-20-BE | Gasthuisberg UZ. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002353-20-BE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002353-20-BE</a>                                                                                                                                                                                                  | Population          |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 251 | EUCTR2004-000929-30-IT | GLAXO SMIT. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000929-30-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000929-30-IT</a> | Population      |
| 252 | EUCTR2004-000930-35-IT | GLAXO SMIT. 2012 Dez 10. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000930-35-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000930-35-IT</a>                                                                                                                                                                           | Population      |
| 253 | NCT00274703            | GlaxoSmithKline. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274703">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274703</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 254 | NCT01366521            | GlaxoSmithKline. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366521">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366521</a>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 255 | NCT01471327            | GlaxoSmithKline. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471327">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471327</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Population      |
| 256 | NCT01691508            | GlaxoSmithKline. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 257 | NCT00097370            | GlaxoSmithKline. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097370">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097370</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 258 | NCT03306043            | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306043">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306043</a>                                                                                                                                                                                                                                                      | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 259 | NCT02135692        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135692">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135692</a>                                         | Population      |
| 260 | NCT03014674        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014674">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014674</a>   | Population      |
| 261 | NCT01842607        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607</a>                                                               | Population      |
| 262 | NCT02020889        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020889">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020889</a>                                     | Population      |
| 263 | NCT02555371        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555371">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555371</a>                                            | Population      |
| 264 | NCT01000506        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000506">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000506</a>                                                                       | Population      |
| 265 | NCT02105961        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105961</a>                                | Population      |
| 266 | NCT02281318        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281318">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281318</a> | Population      |
| 267 | NCT01691521        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521</a>                       | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 268 | NCT03055195        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055195">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055195</a>    | Population      |
| 269 | NCT02836496        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836496">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836496</a> | Population      |
| 270 | NCT00358449        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358449">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358449</a>                                 | Population      |
| 271 | NCT00086658        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086658">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086658</a>                        | Population      |
| 272 | NCT01691859        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691859">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691859</a>        | Population      |
| 273 | NCT01362244        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Mepolizumab in Nasal Polyposis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362244">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362244</a>                                                                    | Population      |
| 274 | NCT03557060        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: NUCALA-T Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557060">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557060</a>                                         | Population      |
| 275 | NCT02654145        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654145">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654145</a>                     | Population      |
| 276 | NCT02377427        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377427">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377427</a>      | Population      |
| 277 | NCT03099096        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099096">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099096</a>                                                   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 278 | NCT03021304        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021304">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021304</a>                                                                                                                                                                                      | Population      |
| 279 | NCT02105948        | GlaxoSmithKline. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105948">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105948</a>                                                                                                 | Population      |
| 280 | NCT03085797        | GlaxoSmithKline. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085797">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085797</a>                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 281 | NCT03028480        | GlaxoSmithKline. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03028480">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03028480</a>                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 282 | NCT04551989        | GlaxoSmithKline. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551989">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551989</a>                                                                                              | Population      |
| 283 | NCT03562195        | GlaxoSmithKline. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562195">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562195</a>                                                                                                                                                              | Population      |
| 284 | PER-067-15         | GlaxoSmithKline. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: 201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-067-15">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-067-15</a>                                                                                                       | Population      |
| 285 | PER-080-14         | GlaxoSmithKline. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-080-14">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-080-14</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 286 | PER-013-14          | GlaxoSmithKline. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-013-14">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-013-14</a>                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 287 | CTRI/2020/11/029078 | GlaxoSmithKline. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: 209682 - Phase 4 study of mepolizumab 100 mg SC in Indian participants aged ≥18.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029078">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029078</a>                                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 288 | NL-OMON26743        | GlaxoSmithKline. 2024 Jun 11. WHO ICTRP: Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26743">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26743</a>                                                                                                                                                                                | Population      |
| 289 | NCT04276233         | GlaxoSmithKline. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Mepolizumab 100 Milligram (mg) Subcutaneous (SC) in Indian Participants Aged Greater Than or Equal to (>=) 18 Years With Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276233">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276233</a>                                                                                                               | Population      |
| 290 | NCT04718389         | GlaxoSmithKline. 2025 Mrz 24. WHO ICTRP: A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718389">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718389</a>                                                                                                                                                | Population      |
| 291 | NCT04965636         | GlaxoSmithKline. 2025 Apr 14. WHO ICTRP: Study in Pediatrics With HyperEosinophilic Syndrome (SPHERE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965636">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965636</a>                                                                                                                                                                                                                                   | Population      |
| 292 | NCT00244686         | GlaxoSmithKline. 2025 Mai 5. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00244686">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00244686</a> | Population      |
| 293 | NL-OMON54648        | GlaxoSmithKline. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: 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 characterized by eosinophil levels (Study 208657).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54648">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54648</a>                                           | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 294 | NL-OMON44630           | GlaxoSmithKline. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps (study 205687, SYNAPSE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44630">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44630</a>                                                                                                                                        | Population      |
| 295 | NCT04133909            | GlaxoSmithKline. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04133909">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04133909</a>                                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 296 | NCT06041386            | GlaxoSmithKline. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: REIMAGINE - Real World EvaluatIon of Mepolizumab in Severe Asthma achievinG on Treatment clinIcal remissioN, a prospEctive Study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06041386">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06041386</a>                                                                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 297 | NL-OMON54219           | GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54219">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54219</a> | Population      |
| 298 | CTRI/2022/01/039586    | GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: An observational study of mepolizumab (Anti-IL5 antibody) in severe eosinophilic asthma patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039586">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039586</a>                                                                                                                                                                                                                                      | Population      |
| 299 | CTRI/2022/09/045934    | GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Post Marketing Surveillance for Mepolizumab Auto-Injector.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045934">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045934</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 300 | EUCTR2008-003772-21-NL | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2015 Feb 16. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003772-21-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003772-21-NL</a>                                                                                                                 | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 301 | EUCTR2018-001540-56-HU | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A phase 3 study of mepolizumab as an add-on treatment in COPD participants.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001540-56-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001540-56-HU</a>                                                                                                          | Population      |
| 302 | EUCTR2021-000933-15-ES | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Study in Paediatrics with HypEREosinophilic syndrome (SPHERE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000933-15-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000933-15-ES</a>                                                                                                                        | Population      |
| 303 | EUCTR2021-005726-15-ES | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-ES</a> | Population      |
| 304 | EUCTR2020-003612-28-AT | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-AT</a>                        | Population      |
| 305 | EUCTR2021-005726-15-DE | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-DE</a> | Population      |
| 306 | EUCTR2020-003612-28-DE | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-DE</a>                                      | Population      |
| 307 | CTRI/2022/12/047957    | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A clinical trial to investigate the effect of mepolizumab on severe COPD patients who are suffering from frequent exacerbations (or COPD attacks) and raised blood eosinophils.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/12/047957">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/12/047957</a>            | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 308 | CTIS2024-515247-28-00  | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: Expanded access program for mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515247-28-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515247-28-00</a>                                                                                                                              | Population      |
| 309 | CTIS2023-510110-36-00  | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Study in Paediatrics with HypEREosinophilic syndrome (SPHERE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510110-36-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510110-36-00</a>                                                                                                                                                     | Population      |
| 310 | CTIS2023-510019-20-00  | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510019-20-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510019-20-00</a>                              | Population      |
| 311 | CTIS2023-510230-84-00  | Glaxosmithkline R;Development Limited. 2025 Sep 22. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510230-84-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510230-84-00</a>                                                              | Population      |
| 312 | EUCTR2009-014415-12-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2012 Aug 7. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014415-12-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014415-12-DE</a> | Population      |
| 313 | EUCTR2010-022510-11-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2012 Aug 7. WHO ICTRP: Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022510-11-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022510-11-DE</a>                                                                                                                                    | Population      |
| 314 | EUCTR2012-001644-21-BE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE</a>                                                                                                                          | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 315 | EUCTR2013-001827-38-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: 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.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001827-38-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001827-38-DE</a> | Population      |
| 316 | EUCTR2014-000884-42-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2015 Dez 28. WHO ICTRP: Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000884-42-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000884-42-DE</a>                                                                                                                                                                                | Population      |
| 317 | EUCTR2015-001152-29-BE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-BE</a>                                                                                                                                     | Population      |
| 318 | EUCTR2014-002513-27-IT | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2016 Aug 29. WHO ICTRP: A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002513-27-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002513-27-IT</a>                                                                                                                                      | Population      |
| 319 | EUCTR2013-004297-98-NL | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004297-98-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004297-98-NL</a>                                                                                                                     | Population      |
| 320 | EUCTR2015-003697-32-NL | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: A open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003697-32-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003697-32-NL</a>                                                                               | Population      |
| 321 | EUCTR2016-002405-19-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002405-19-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002405-19-DE</a>                                                                                                              | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 322 | EUCTR2013-004298-28-SE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004298-28-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004298-28-SE</a>                                      | Population      |
| 323 | EUCTR2016-001832-36-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Jan 22. WHO ICTRP: A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma&#x0D;<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001832-36-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001832-36-DE</a>                                            | Population      |
| 324 | EUCTR2015-002361-32-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Jan 22. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002361-32-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002361-32-DE</a>                                                                                         | Population      |
| 325 | EUCTR2016-001831-10-SE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma&#x0D;<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001831-10-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001831-10-SE</a>                                                   | Population      |
| 326 | EUCTR2014-000314-54-IT | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000314-54-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000314-54-IT</a>                                                                  | Population      |
| 327 | EUCTR2012-004385-17-BE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004385-17-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004385-17-BE</a>                 | Population      |
| 328 | EUCTR2016-002513-22-SE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002513-22-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002513-22-SE</a> | Population      |
| 329 | EUCTR2014-002666-76-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002666-76-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002666-76-GB</a>                                                                        | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 330 | EUCTR2015-001152-29-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-GB</a> | Population      |
| 331 | EUCTR2016-001832-36-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2019 Jun 30. WHO ICTRP:.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001832-36-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001832-36-GB</a>                                                                                                           | Population      |
| 332 | EUCTR2014-001232-11-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-GB</a>                        | Population      |
| 333 | EUCTR2007-000838-39-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-GB</a>                                              | Population      |
| 334 | EUCTR2017-000184-32-BE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Study of mepolizumab in patients with HES from Study 200622.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000184-32-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000184-32-BE</a>                                               | Population      |
| 335 | EUCTR2007-000838-39-NO | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-NO">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-NO</a>                                              | Population      |
| 336 | EUCTR2007-000838-39-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-DE</a>                                               | Population      |
| 337 | EUCTR2016-004255-70-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2025 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of Mepolizumab in severe bilateral nasal polyps.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004255-70-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004255-70-DE</a>                                                    | Population      |
| 338 | EUCTR2017-000184-32-DE | Glaxosmithkline R;Development Ltd. 2025 Jan 13. WHO ICTRP: Study of mepolizumab in patients with HES from Study 200622.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000184-32-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000184-32-DE</a>                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 339 | EUCTR2005-006074-10-GB | Glaxosmithkline R;Development Ltd.. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years - Mepolizumab in paediatric eosinophilic oesophagitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006074-10-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006074-10-GB</a>                                                                                                                            | Population      |
| 340 | EUCTR2007-000838-39-FR | GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2019 Dez 10. WHO ICTRP:.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-FR</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Population      |
| 341 | EUCTR2013-003073-10-IT | GlaxoSmithKline Research and Development. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: 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 fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT</a> | Population      |
| 342 | EUCTR2021-000933-15-IT | GlaxoSmithKline Research and Development. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Study in Paediatrics with HyperEosinophilic syndrome (SPHERE).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000933-15-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000933-15-IT</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Population      |
| 343 | EUCTR2021-005726-15-IT | GlaxoSmithKline Research and Development. 2024 Dez 3. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005726-15-IT</a>                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 344 | EUCTR2012-001251-40-BE | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Mepolizumab for the treatment of severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001251-40-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001251-40-BE</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |
| 345 | EUCTR2012-001643-51-GB | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Mepolizumab for the treatment of severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001643-51-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001643-51-GB</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 346 | EUCTR2012-001497-29-GB | GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2014 Mrz 17. WHO ICTRP: A study of mepolizumab (study medication) as add-on therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001497-29-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001497-29-GB</a> | Population      |
| 347 | EUCTR2014-003162-25-BE | GlaxoSmithKline Research Ltd. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-BE</a>                                                                     | Population      |
| 348 | EUCTR2014-003162-25-GB | GlaxoSmithKline Research Ltd. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-GB</a>                                                                     | Population      |
| 349 | EUCTR2014-003162-25-DE | GlaxoSmithKline Research Ltd. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-DE</a>                                                                     | Population      |
| 350 | NCT04512521            | Hannover Medical School. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512521">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512521</a>                                                                                      | Population      |
| 351 | KCT0006374             | Hanyang University Seoul Hospital. 2024 Nov 14. WHO ICTRP: The safety evaluation of severe asthma treated with Mepolizumab in Korea.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006374">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006374</a>                                                                                                       | Population      |
| 352 | NCT04823585            | Helsinki University Central Hospital. 2025 Feb 10. WHO ICTRP: Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04823585">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04823585</a>                                                                                            | Population      |
| 353 | NCT06239441            | Hopital du Sacre-Coeur de Montreal. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: Effectiveness of Anti-IL-5/IL5R Inhibitors.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06239441">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06239441</a>                                                                                                                                   | Population      |
| 354 | CTIS2022-501029-19-00  | Hospices Civils dL. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: Symptoms control and adherence assessment during treatment with mepolizumab new prefilled devices. SECURE.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501029-19-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501029-19-00</a>                                                               | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund     |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 355 | NCT04641741           | Hospital Clinico Univ. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641741">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641741</a>                                                                                                         | Population          |
| 356 | JPRN-jRCT1031230710   | Howarth P. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Real-world Evaluation of Mepolizumab in severe Asthma achieving on treatment clinical remission, a prospective study. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031230710">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031230710</a>                                   | Population          |
| 357 | ACTRN12618001497291   | Hunter New England Local Health District. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Australian Mepolizumab Registry (AMR) for Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001497291">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001497291</a>                                                                  | Population          |
| 358 | ISRCTN12109108        | Imperial CL. 2025 Mrz 17. WHO ICTRP: Treating severe paediatric asthma: the TREAT trial. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12109108">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12109108</a>                                                                                                             | Population          |
| 359 | NCT05923047           | Instituto de Investigaci   n Marqu   s de Valdecilla. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Mepolizumab and In-office Nasal Polypectomy in Patients With Chronic Rhinosinusitis (CRS). A Three Arm Study. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923047">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923047</a>                 | Vergleichs-therapie |
| 360 | CTIS2023-505426-34-01 | Instituto De Investigacion Marques De Valdecilla. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Mepolizumab and in-office nasal polypectomy in patients with chronic rhinosinusitis (CRS). A three arm study. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505426-34-01">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505426-34-01</a> | Vergleichs-therapie |
| 361 | JPRN-UMIN000045139    | International University of Welfare and Health Nh. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Pathological analysis of ECRS by RNA-seq. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045139">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045139</a>                                                                         | Studientyp          |
| 362 | NCT05063981           | Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: Treatment With Mepolizumab on Patients With Severe Refractory Eosinophilic Asthma With or Without CRSwNP. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05063981">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05063981</a>                                | Population          |
| 363 | NCT05895929           | Johns Hopkins University. 2025 Feb 17. WHO ICTRP: The Role of IL5 in Epithelial Cell Integrity. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05895929">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05895929</a>                                                                                                            | Population          |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 364 | JPRN-UMIN000049878  | Kindai University Nara Hospital. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Questionnaire Survey on Dupilumab or Mepolizumab in patients with severe allergic diseases : The Significance of Self-Injection.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049878">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049878</a>                         | Population      |
| 365 | NCT05139381         | King's College Hospital NHS Trust. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Study for Children & Adolescent With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype Treated With Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05139381">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05139381</a>                                                          | Population      |
| 366 | DRKS00034017        | Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde KuHSJHdKKHG. 2025 Apr 7. WHO ICTRP: Development of an assay for endotyping nasal polyps via Interleukin-5 signaling and predicting a response to mepolizumab therapy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00034017">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00034017</a>                    | Studientyp      |
| 367 | JPRN-jRCT1031250132 | Komatsubara M. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: J REALITI-N: An Observational Study to Evaluate the Real-World Effectiveness of Mepolizumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Japan.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031250132">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031250132</a> | Studientyp      |
| 368 | NCT04578171         | Laval University. 2025 Feb 17. WHO ICTRP: Residual Exacerbations With Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578171">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578171</a>                                                                                                                                              | Population      |
| 369 | NCT04412044         | Leuven KU. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412044">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412044</a>                                                                                                                    | Population      |
| 370 | NCT05002621         | Mayo C. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Changes in Gene Transcription and Immunophenotypes Following Mepolizumab Treatment for Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05002621">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05002621</a>                                                                                                  | Population      |
| 371 | NCT04305678         | Mayo C. 2024 Dez 2. WHO ICTRP: Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305678">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305678</a>                                                                                                                                                          | Population      |
| 372 | NCT03494881         | Mayo C. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494881">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494881</a>                                                                                                                                  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund    |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 373 | NCT01463644         | McMaster University. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463644">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463644</a>                                                          | Population         |
| 374 | NCT04765722         | McMaster University. 2025 Feb 3. WHO ICTRP: Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765722">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765722</a>                                                                  | Population         |
| 375 | NCT05441059         | Medical Centre. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Use of Nucala in Severe Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05441059">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05441059</a>                                                                                                                         | Population         |
| 376 | NCT05091385         | Medical University of Lodz. 2021 Nov 1. WHO ICTRP: Efficacy of Mepolizumab in Polish Patients With Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091385">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091385</a>                                                                  | Population         |
| 377 | JPRN-jRCT1031230460 | Miyata J. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Comprehensive analysis of eosinophils and type 2 innate lymphoid cells in patients with severe asthma before and after mepolizumab treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031230460">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031230460</a> | Population         |
| 378 | NCT06069310         | National and Kapodistrian University of Athens. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Mepolizumab Effectiveness in Patients With Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyps and Comorbid Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06069310">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06069310</a> | Vergleichstherapie |
| 379 | NCT03292588         | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292588">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292588</a>  | Population         |
| 380 | NCT04128371         | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128371">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128371</a>                                                    | Population         |



| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund    |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 381 | NCT03610685           | NHS greater Glasgow and Clyde. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610685">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610685</a>                                                                                 | Population         |
| 382 | ISRCTN74240789        | North Bristol NHS. 2025 Mai 5. WHO ICTRP: Understanding the effect of mepolizumab treatment on brain imaging and wellbeing in patients with severe asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74240789">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74240789</a>                                              | Population         |
| 383 | JPRN-jRCT2031220621   | Okamasa A. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Mepolizumab as Add-on Treatment IN participants with COPD characterized by frequent.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220621">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220621</a>                                                                       | Population         |
| 384 | ACTRN12618000850279   | Peter W. 2024 Nov 18. WHO ICTRP: How to 'choosebetweenamab' for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000850279">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000850279</a> | Population         |
| 385 | NCT05189613           | Policlínico Univ. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: Mepolizumab Effectiveness in Severe Eosinophilic Asthma and Bronchiectasis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05189613">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05189613</a>                                                                                         | Population         |
| 386 | NCT03324230           | Queen's University B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324230">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324230</a>                                                                                                 | Population         |
| 387 | NCT05689931           | Region S. 2023 Jan 30. WHO ICTRP: Blood Leukocyte Profiling in Eosinophilic Type 2 Asthma: Influence of Systemic IL-5 Targeting.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689931">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689931</a>                                                                              | Population         |
| 388 | ACTRN12618000113257   | Richard H. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000113257">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000113257</a>                                                                                              | Studientyp         |
| 389 | CTIS2022-502250-14-00 | Rigshospitalet. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Biologic treatment of rhinosinusitis with nasal polyposis in real-world Danish patients - a direct comparison of dupilumab and mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502250-14-00">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502250-14-00</a>        | Vergleichstherapie |

| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund     |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 390 | CTIS2024-519628-25-00 | Rigshospitalet. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Complete remission study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519628-25-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519628-25-00</a>                                                                                                                  | Vergleichs-therapie |
| 391 | CTIS2024-519758-35-01 | Rigshospitalet. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: Tapering of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519758-35-01">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519758-35-01</a>                                                                         | Vergleichs-therapie |
| 392 | CTIS2024-514632-24-02 | Rigshospitalet. 2025 Sep 15. WHO ICTRP: FESSnonFESS.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514632-24-02">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514632-24-02</a>                                                                                                                              | Vergleichs-therapie |
| 393 | ChiCTR2500098669      | Shanghai General Hospital. 2025 Mrz 17. WHO ICTRP: Real world study of Mepolizumab in China.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500098669">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500098669</a>                                                                                                | Studientyp          |
| 394 | NCT05138250           | Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2025 Mai 5. WHO ICTRP: A Pilot Study of the Use of 129Xe and 1H MRI to Measure the Modulation of Eosinophil-Related Inflammation by Mepolizumab In COPD.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05138250">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05138250</a> | Population          |
| 395 | CTIS2023-505839-12-01 | Sint Franciscus Vlietland Groep Stichting. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: the BIRDIE trial.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505839-12-01">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505839-12-01</a>                                                                                              | Population          |
| 396 | NCT03739320           | Sotiria General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739320">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739320</a>                                | Population          |
| 397 | ACTRN12621001333808   | St Vincent's Hospital S. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Mepolizumab for treatment of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome - A pilot study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001333808">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001333808</a>                  | Population          |
| 398 | NCT05642806           | St.Paul's Sinus Centre. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Comparison of Immune Profiles in Chronic Rhinosinusitis Patients After Mepolizumab Treatment.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642806">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642806</a>                                                         | Studientyp          |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 399 | NCT06107101         | St.Paul's Sinus Centre. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: th2 Modulation CRSwNP.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06107101">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06107101</a>                                                                                                                                                                                                                                                              | Studientyp      |
| 400 | JPRN-jRCT1061230097 | Takeshita Y. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A study to verify the acute therapeutic effect of mepolizumab for eosinophilic.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1061230097">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1061230097</a>                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 401 | JPRN-jRCTs031230675 | Taniguchi M. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Sagamihara Hospital's Investigation of Newly EGPA Treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031230675">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031230675</a>                                                                                                                                                                                                                   | Population      |
| 402 | JPRN-UMIN000045021  | Teikyo University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A multicenter retrospective observational study of effectiveness of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and comorbidities in Japan (J-Real-Mepo).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045021">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045021</a>                                                                                   | Population      |
| 403 | JPRN-UMIN000030466  | Teikyo University School of Medicine. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030466">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030466</a>                                                                                                                          | Population      |
| 404 | NCT05320939         | Temple University. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Immunological Basis for Mepolizumab Activity in COPD.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320939">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320939</a>                                                                                                                                                                                                                                    | Population      |
| 405 | ChiCTR2400094268    | The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University. 2025 Jan 6. WHO ICTRP: A prospective, single-center, double-blind, randomized controlled clinical trial of the safety and preliminary efficacy of mepoxizumab for injection in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400094268">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400094268</a> | Population      |
| 406 | ACTRN12623000692639 | The University of Newcastle. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: Australian Mepolizumab Registry for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (AMR-CRSwNP).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000692639">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000692639</a>                                                                                                                                                                     | Studientyp      |

| Nr. | Studienbezeichnung    | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund |
|-----|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 407 | NCT06348173           | Universitá dMa. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Response and Remission to Treatment With Anti-IL5/IL5R Antagonists. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06348173">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06348173</a>                                                                     | Population      |
| 408 | NCT04914078           | Universitá degli Studi di Ferrara. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914078">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914078</a>                                                              | Population      |
| 409 | CTIS2023-508029-28-00 | Universitair Medisch CG. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: eGPA and local inflammation within the ENT area. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508029-28-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508029-28-00</a>                                                          | Population      |
| 410 | NL-OMON49549          | Universitair Medisch CU. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: *Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49549">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49549</a>             | Population      |
| 411 | NL-OMON45761          | Universitair Medisch CU. 2024 Apr 23. WHO ICTRP: DUAL HOMING MECHANISMS OF EOSINOPHILS TO THE SPUTUM; ONLY ONE OF WHICH IS SENSITIVE FOR MEPOLIZUMAB. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45761">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45761</a>                        | Population      |
| 412 | NCT06683261           | Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Nov 18. WHO ICTRP: Real-life Evaluation of the Efficacy of Biologicals in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06683261">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06683261</a>           | Studientyp      |
| 413 | NCT05241769           | University Hospital Birmingham. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: The Influence of Inhaled Corticosteroids Adherence on Treatment Response to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05241769">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05241769</a> | Population      |
| 414 | NCT03453021           | University Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03453021">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03453021</a>                      | Population      |
| 415 | NCT05938972           | University Hospital G. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Real Life Study of Biologicals in Patients With Severe CRSwNP. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05938972">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05938972</a>                                                                  | Studientyp      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 416 | NCT01705795            | University Hospital Inselspital B. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705795">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705795</a>                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 417 | NCT05228041            | University Hospital L. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228041">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228041</a>                                                                                                                                                                                               | Studientyp      |
| 418 | NCT05404763            | University Hospital L. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Mepolizumab and Physical Activity in Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05404763">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05404763</a>                                                                                                                                                                                        | Population      |
| 419 | NCT06501807            | University Hospital L. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy.: a French Registry. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06501807">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06501807</a>                                                                                                                                                                           | Studientyp      |
| 420 | NCT04550780            | University Hospital M. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Nationwide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550780">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550780</a>                                                                                                                                                             | Studientyp      |
| 421 | NCT05495932            | University Hospital M. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Mepolizumab Pharmacokinetics Among Patients With Severe Asthma. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05495932">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05495932</a>                                                                                                                                                                           | Population      |
| 422 | EUCTR2006-001791-20-DE | University Hospital of Schleswig-Holstein (UKSH). 2025 Feb 24. WHO ICTRP: 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. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001791-20-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001791-20-DE</a> | Population      |
| 423 | NCT04924478            | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924478">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924478</a>                                                                                                                                           | Population      |
| 424 | NCT04680611            | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Severe Asthma, Mepolizumab and Affect: SAMBA Study. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04680611">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04680611</a>                                                                                                                                                        | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund    |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 425 | NCT05144087            | University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2025 Feb 24. WHO ICTRP: The Influence of Mepolizumab on Structural and Inflammatory Cells in Severe Eosinophilic Asthma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05144087">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05144087</a>                                                     | Population         |
| 426 | EUCTR2005-001932-61-GB | University Hospitals of Leicester. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001932-61-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001932-61-GB</a>   | Population         |
| 427 | ISRCTN75169762         | University Hospitals of Leicester NHS Trust (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75169762">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75169762</a>                    | Population         |
| 428 | NCT06298448            | University Medical Center Groningen. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: eGPA and Local Inflammation Within the Ear, Nose and Throat Area.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06298448">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06298448</a>                                                                                                     | Population         |
| 429 | EUCTR2015-001868-19-DE | University medical center of Johannes Gutenberg University Mainz. 2017 Jul 3. WHO ICTRP: Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001868-19-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001868-19-DE</a> | Population         |
| 430 | NL-OMON26875           | University Medical Center Utrecht. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26875">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26875</a>                                             | Population         |
| 431 | NCT05365841            | University of Crete. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Role of Epithelial Barrier Integrity in Biologic Treatment Response of Severe Asthmatics With/Out Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05365841">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05365841</a>                                  | Vergleichstherapie |
| 432 | NCT04075331            | University of Leicester. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075331">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075331</a>                                                                                                             | Population         |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 433 | EUCTR2018-003924-35-GB | University of Leicester. 2025 Jan 13. WHO ICTRP: Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic admissions Pragmatic trial (COPD-HELP).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003924-35-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003924-35-GB</a>                          | Population      |
| 434 | ISRCTN47298476         | University of Leicester. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Biomarkers of asthma remission after mepolizumab treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN47298476">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN47298476</a>                                                                  | Population      |
| 435 | ACTRN12623001271695    | University of Newcastle. 2023 Dez 12. WHO ICTRP: Further Understanding asThma REmission: the FUTURE research program.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001271695">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001271695</a>                                              | Population      |
| 436 | ACTRN12621000113853    | University of Newcastle. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Effect of mepolizumab on alternative functions of eosinophils in severe eosinophilic asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000113853">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000113853</a>                       | Population      |
| 437 | NCT04585997            | University of Newcastle A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - ‚Choosebetweenamab‘.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585997">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585997</a>                            | Population      |
| 438 | NCT03656380            | University of North Carolina CH. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Mepo for EoE Study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656380">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656380</a>                                                                                                        | Population      |
| 439 | NCT04228588            | University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04228588">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04228588</a> | Population      |
| 440 | NCT05147155            | University of Thessaly. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Impulse Oscillometry Measurements in Severe Eosinophilic Asthmatics Before and After Anti-IL-5 Factor Initiation.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147155">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147155</a>                  | Population      |
| 441 | NCT00802438            | University of Wisconsin M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802438">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802438</a>                                                                               | Studientyp      |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 442                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ACTRN12617001275358 | Vanessa M. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001275358">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001275358</a> | Population          |
| 443                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT05598814         | Vibeke B. 2025 Apr 7. WHO ICTRP: Mepolizumab to CRSwNP Through 12 Months - Randomised to FESS and Non-FESS Within the First 2 Weeks.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05598814">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05598814</a>                                           | Vergleichs-therapie |
| 444                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NCT06572267         | Xijing H. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Meplazumab in Patients With Coronary Artery Disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06572267">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06572267</a>                                                                  | Population          |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last Update</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     |

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-148 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 4-148 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WAYPOINT

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2b</b>          | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                 | <p>Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tezepelumab bei erwachsenen Patient:innen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), mit oder ohne Asthma/AERD/NSAID-ERD. Eingeschlossen wurden Patient:innen, bei denen der Schweregrad der Erkrankung eine Operation erfordert (Gesamt-NPS <math>\geq 5</math> (mindestens 2 für jedes Nasenloch) trotz einer dokumentierten vorherigen Behandlung mit SCS oder einer erfolgten NP-Operation. Es wird der Effekt von 210 mg Tezepelumab s. c. Q4W über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen untersucht, welches zusätzlich zu einer Standardbehandlung mit INCS angewendet wird.</p> <p><b>Hypothesen:</b></p> <p>Folgende Null- (H01a/b) bzw. Alternativhypothesen (H11a/b) wurden für die koprimary Endpunkte zwischen dem Tezepelumab-Arm und dem Placebo-Arm mit einem zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau getestet:</p> <p>H01a: Veränderung des NPS zur Baseline in Woche 52 = 0<br/> H11a: Veränderung des NPS zur Baseline in Woche 52 <math>\neq</math> 0<br/> H01b: Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 52 = 0<br/> H11b: Veränderung des NCS zur Baseline in Woche 52 <math>\neq</math> 0</p> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1, Randomisierungseinheit Patient:in)</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelt-verblindet</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, placebokontrolliert, Parallelgruppendesign</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 76 Wochen (Behandlungsphase: 52 Wochen, Follow-up-Phase: 24 Wochen für die ersten 200 randomisierten Patient:innen bzw. 12 Wochen für die restlichen Patient:innen)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch<br><b>Phase:</b> III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Amendment 1, CSP-Version 2.0 (06. April 2021):</b><br/> Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurden weitere nicht-substanzielle Änderungen vorgenommen, die nicht in der Zusammenfassung enthalten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klarstellung von NPS-Grad 3 als „Polypen, die den unteren Rand der unteren Nasenmuschel erreichen, oder ein mittlerer Meatuspolyp mit einer Punktzahl von 2 mit jedem zusätzlichen Polypen medial der mittleren Nasenmuschel“, NPS-Grad 4 klargestellt als: „Große Polypen, die eine vollständige oder nahezu vollständige Obstruktion der unteren Nasenhöhle verursachen, d.h. den Nasenboden berühren.“</li> </ul> <p><b>Amendment 2, CSP-Version 3.0 (26. Mai 2021):</b><br/> Das Amendment 2 wurde durchgeführt, um die Verfahren für den Einsatz von CT-Scans zu klären. Es wurden keine substanziellen Änderungen vorgenommen.</p> <p><b>Amendment 3, CSP-Version 4.0 (28. Januar 2022):</b><br/> Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurden weitere nicht-substanzielle Änderungen vorgenommen, die nicht in der Zusammenfassung enthalten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtschlussfolgerung zu Nutzen und Risiko wurde aktualisiert von „Tezepelumab wurde gut vertragen ohne die Identifikation von Sicherheitssignalen in den bisher abgeschlossenen Studien.“ zu: "Tezepelumab wurde gut vertragen, weist ein akzeptables Verträglichkeitsprofil auf ohne das Auftreten von Sicherheitssignalen bei Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in den bisher abgeschlossenen Studien.“</li> <li>Einschlusskriterium 15 „NCS <math>\geq 2</math> bei Visite 3“ wurde entfernt und ersetzt durch Einschlusskriterium 15a „2-wöchentlicher mittlerer NCS <math>\geq 2</math> bei der Randomisierung (Visite 3) (Baseline des 2-wöchentlichen Scores ermittelt von Studientag -13 bis Studientag 0).“</li> <li>Ausschlusskriterium 12 wurde aktualisiert: Patient:innen, die ein Basalzellkarzinom oder ein lokalisiertes Plattenepithelkarzinom der Haut oder ein In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses hatten, sind nun ebenfalls zur Teilnahme berechtigt, vorausgesetzt, dass sie „in Remission sind“ zusätzlich zu der vorherigen Aussage, dass sie die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor Visite 1 abgeschlossen haben.</li> <li>Im Anhang und im Text wurde ein Abschnitt hinzugefügt bezüglich der vom Sponsor hergestellten medizinischen Geräte und der Meldung von Gerätemängeln.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                    | <p><b>Amendment 4, CSP-Version 5.0 (17. Oktober 2022):</b></p> <p>Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurden weitere nicht-substanzielle Änderungen vorgenommen, die nicht in der Zusammenfassung enthalten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Details zum unabhängigen Entscheidungskomitee ergänzt.</li> <li>• Neue Kategorie "Wichtige potenzielle Risiken" in der Risikobewertungstabelle wurde hinzugefügt, welche schwerwiegende Infektionen, bösartige Erkrankungen und schwerwiegende Herzerkrankungen einschließt. Die frühere Kategorie "Potenzielle Risiken von klinischer Signifikanz" wurde in "Potenzielle Risiken" umbenannt und der Text zum Risiko schwerwiegender Infektionen, schwerwiegender Hypersensitivitätsreaktionen und Coronavirus disease 19 (COVID-19) wurde aktualisiert.</li> <li>• Verträglichkeitslaboruntersuchungen wurden aktualisiert und umfassen nun auch das S-Lipid-Profil.</li> <li>• UESI wurden aktualisiert: Sie umfassen nun auch „schwerwiegende Herzerkrankungen“ und zu den UESI schwerwiegender Infektionen wurde „einschließlich opportunistischer Infektionen“ hinzugefügt.</li> <li>• Definition und Fristen für die Meldung von Überdosierungen, Drogenmissbrauch und -misshandlung hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 5, CSP-Version 6.0 (17. Januar 2024):</b></p> <p>Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurden weitere nicht-substanzielle Änderungen vorgenommen, die nicht in der Zusammenfassung enthalten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung des Abschnitts 9.4.1.2 zum US Food and Drug Administration (FDA) Primary Estimand und Modifizierung des Verfahrens multipler Tests für sekundäre Endpunkte zur Anpassung an die FDA-Richtlinien.</li> </ul> |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Die Patient:innen konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllt haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter mindestens 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.</li> <li>2. Patient:innen mit einer ärztlich diagnostizierten schweren CRSwNP seit mindestens 12 Monaten vor Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei der der Schweregrad eine Operation erfordert, definiert als NPS <math>\geq 5</math> (mindestens 2 pro Nasenloch) beim Screening.</li> <li>- mit einem NCS <math>\geq 2</math> bei Visite 1.</li> </ul> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit andauernden, dokumentierten Symptomen durch NP für &gt;8 Wochen vor dem Screening, z.B. Rhinorrhoe und/oder Verminderung oder Verlust des Riechvermögens.</li> <li>3. SNOT-22-Gesamtscore <math>\geq 30</math> beim Screening (Visite 1).</li> <li>4. Jegliche SoC für CRSwNP, solange diese seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 stabil ist.</li> <li>5. Dokumentierte Behandlung einer Verschlimmerung der NP mit SCS an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder eine intramuskuläre Depotinjektionsdosis (oder Kontraindikationen/Intoleranzen dagegen) innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1, aber nicht innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1 und/oder eine beliebige Vorgeschichte von NP-Operationen (oder Kontraindikationen/Intoleranzen dagegen).</li> <li>6. Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg bei Visite 1.</li> <li>7. Männlich oder weiblich.</li> <li>8. Weibliche Patienten: Als nicht gebärfähige Frauen wurden solche definiert, die entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie) oder postmenopausal waren. Frauen galten als postmenopausal, wenn sie 12 Monate vor dem geplanten Datum der Randomisierung ohne alternative medizinische Ursache amenorrhöisch waren. Die folgenden altersspezifischen Anforderungen wurden angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen &lt;50 Jahre galten als postmenopausal, wenn sie nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)-Spiegel im postmenopausalen Bereich aufwiesen.</li> <li>• Frauen im Alter von <math>\geq 50</math> Jahren galten als postmenopausal, wenn sie nach Absetzen aller exogenen Hormonbehandlungen mindestens 12 Monate lang amenorrhöisch waren.</li> </ul> </li> <li>9. Gebärfähige Frauen mussten eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Eine hochwirksame Verhütungsmethode wurde als eine definiert, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer Fehlerquote von weniger als 1% pro Jahr führt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht-sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv waren, mussten ab dem Screening eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden und sich bereit erklären, diese für 16 Wochen nach der letzten Dosis der Prüfsubstanz weiter anzuwenden. Die Verhütungsmethode sollte den örtlichen Regeln zu Verhütungsmethoden bei der Teilnahme an einer Studie entsprechen. Eine Beendigung der Verhütung nach diesem Zeitpunkt sollte mit einer zuständigen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>ärztlichen Person besprochen werden. Periodische Abstinenz (Kalender-, Symptothermal- oder Postovulationsmethode), Coitus Interruptus, alleinige Anwendung von Spermiziden und Laktationsamenorrhö waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Das Kondom für den Mann und das Kondom für die Frau sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Alle gebärfähigen Frauen mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest bei Visite 1 und einen negativen Urinschwangerschaftstest zum Zeitpunkt der Randomisierung vorweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zu den hochwirksamen Formen der Verhütung gehörten: echte sexuelle Abstinenz, ein vasktomierter Sexualpartner, Implanon<sup>TM</sup>, weibliche Sterilisation durch Eileiterverschluss, ein Intrauterines Gerät/Intrauterines System (IUD/IUS), Depo-Provera<sup>TM</sup>-Injektionen, orale Kontrazeptiva und Evra Patch<sup>TM</sup>, Xulane<sup>TM</sup> oder NuvaRing<sup>TM</sup>.</li> </ul> <p>10. Fähigkeit zur Abgabe einer Einverständniserklärung mithilfe des entsprechenden Formulars.</p> <p>11. Abgabe einer Einverständniserklärung vor jedem studienbezogenen Vorgehen entsprechend den internationalen und/oder verfügbaren EU-Richtlinien.</p> <p>12. Optional: Abgabe einer Einverständniserklärung für Genetic Research Information zur Sammlung genetischer Proben zur Unterstützung der Genomic Initiative (wenn verfügbar).</p> <p>13. Optional: Abgabe einer Einverständniserklärung für eine Nasenbiopsie-Teilstudie vor der Probenentnahme (wenn verfügbar).</p> <p><b>Einschlusskriterien bei der Randomisierung (Visite 3):</b></p> <p>14. Gesamt-NPS <math>\geq 5</math> (mindestens 2 pro Nasenloch) bei Visite 2, bestätigt von einer zentralen Prüfstelle.</p> <p>15. Kriterium 15 wurde ersetzt durch Kriterium 15a:</p> <p>15a 2-wöchentlicher mittlerer NCS <math>\geq 2</math> bei Randomisierung (Visite 3) (Baseline des 2-wöchentlichen Scores ermittelt an den Studientagen -13 bis 0).</p> <p>16. SNOT-22-Gesamtscore <math>\geq 30</math> bei Visite 3.</p> <p>17. Auswertbare Daten für mindestens 8 Tage im täglichen Tagebuch in den 14 Tagen vor der Randomisierung (Baseline des 2-wöchentlichen Scores ermittelt an den Studientagen -13 bis 0).</p> <p>18. Erfüllung der Mindestanforderung bei der Compliance beim täglichen Patiententagebuch während des Screenings und der Run-in-Phase (konformes Ausfüllen an mindestens 70% der Tage zwischen Visite 1 und Visite 3).</p> <p>19. Erfüllung der Mindestanforderung bei der Compliance mit der Hintergrundbehandlung mit INCS, dokumentiert im Patiententagebuch während des Screenings und der Run-in-Phase (konforme</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Anwendung und Dokumentation an mindestens 70% der Tage zwischen Visite 1 und Visite 3).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tage mit fehlenden Patiententagebuch-Einträgen werden für dieses Kriterium als nicht-konform betrachtet.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Die Patient:innen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliche andere klinisch bedeutsame Komorbidität als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, Bronchiektasie, Lungenfibrose, zystische Fibrose, primäre ziliäre Dyskinesie, allergische bronchopulmonale Mykose, hypereosinophiles Syndrom, etc.), die die Interpretation der klinischen Wirksamkeit beeinflussen könnte.</li> <li>2. Entfernt und mit Kriterium 5 zusammengelegt</li> <li>3. Jegliche Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskelettale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder schwerwiegende körperliche Beeinträchtigung, die nach Ansicht von Prüffärztin/Prüfarzt oder von AstraZeneca nicht stabil war und die <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Sicherheit des/der Patient:in während der Studie beeinträchtigen könnte,</li> <li>- die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretation beeinflussen könnte oder</li> <li>- die Fähigkeit des/der Patient:in, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinträchtigen könnte.</li> </ul> </li> <li>4. Sinusoperation innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening ODER beliebige vorangegangene Sinusoperation, welche die Nasenseitenwand verändert hat und somit die Auswertung des NPS verhindert.</li> <li>5. Erkrankungen, die die Auswertung des primären Endpunkts der Wirksamkeit verhindern, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antrochoanalpolypen,</li> <li>- Nasenscheidewandverkrümmung, die mindestens ein Nasenloch verschließt,</li> <li>- Akute Sinusitis, nasale Infektion, Asthmaexazerbation oder Infektion der oberen Atemwege während des Screenings oder in den 2 Wochen vor dem Screening, oder Churg-Strauss-, Young- oder Kartagener-Syndrom.</li> </ul> </li> <li>6. Anamnese einer bekannten Immunschwächekrankheit, einschließlich eines positiven Tests auf Humanes Immundefizienzvirus (HIV) bei Visite 1 oder Patient:in nahm gemäß Krankengeschichte und/oder dem mündlichen Bericht antiretrovirale Medikamente ein.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Patient:innen mit positiven Test auf Hepatitis B Virus-Oberflächenantigen oder eine positive Hepatitis C Virus-Antikörperserologie beim Screening oder ist in der Vergangenheit positiv für Hepatitis B oder C gewesen. Patient:innen mit einer Hepatitis B-Impfung, die in ihrer Vorgeschichte nicht positiv für Hepatitis B waren, und Patient:innen, bei denen die Hepatitis C-Infektion ausgeheilt ist, dürfen an der Studie teilnehmen.</li> <li>8. Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 gemäß Beurteilung der Prüfarzt:innen.</li> <li>9. Primäre ziliäre Dyskinesie.</li> <li>10. Unkontrolliertes Nasenbluten innerhalb von 2 Monaten vor Visite 1.</li> <li>11. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunsuppression, -dysfunktion oder -dysregulation, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Guillain-Barré-Syndrom, invasive opportunistische Infektionen (z.B. Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose) oder ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder verlängerte Infektionen gemäß Beurteilung der Prüfarzt:innen.</li> <li>12. Krebs in der Vorgeschichte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen, die ein Basalzellkarzinom, ein lokalisiertes Plattenepithelkarzinom der Haut oder ein In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses hatten, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt, vorausgesetzt, dass sie sich in Remission befanden und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor Visite 1 abgeschlossen war.</li> <li>• Patient:innen, die an anderen bösartigen Tumoren erkrankt waren, waren teilnahmeberechtigt, sofern die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor Visite 1 abgeschlossen war.</li> </ul> </li> <li>13. Eine Helminthen-Parasiteninfektion, die innerhalb von 24 Wochen vor der Einverständniserklärung diagnostiziert wurde und die nicht mit einer SoC behandelt wurde oder auf diese nicht angesprochen hatte.</li> <li>14. Behandlungsbedürftige Tuberkulose innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1.</li> <li>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 oder geplante chirurgische Eingriffe für NP während der Durchführung der Studie.</li> <li>16. Infektion, die eine systemische antibiotische Behandlung innerhalb von 14 Tagen vor Visite 1 erforderte.</li> <li>17. Positiver SARS-CoV-2 Nasen-Rachen-Abstrich (oder COVID-19-Schnelltest) oder COVID-19-Fragebogen bei der Eingangsuntersuchung beim Screening.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Auswertung basiert auf dem lokalen SoC, bestimmt anhand der aktuellen lokalen Richtlinien.</li> </ul> <p>18. Einnahme eines auf dem Markt befindlichen oder in der Prüfung befindlichen Biologika-Wirkstoffs innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Visite 1 und während der Studie. Dies gilt auch für Patient:innen, die zuvor an anderen klinischen Studien teilgenommen haben und in diesen mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden (z.B. Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab, Benralizumab, Omalizumab). Diese Einschränkung gilt nicht, wenn bestätigt wurde, dass der/die Patient:in lediglich mit einem Placebo behandelt wurde.</p> <p>19. Der Beginn einer neuen Allergen-Immuntherapie ist nicht erlaubt, außer der/die Patient:in hat seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 eine stabile Therapie ohne Änderungen während der Behandlungsperiode.</p> <p>20. Regelmäßige Anwendung von abschwellenden Mitteln (topisch oder systemisch) zum Zeitpunkt der Anmeldung ist nicht zulässig, wenn sie nicht im Rahmen einer endoskopischen Behandlung stattfindet.</p> <p>21. Verwendung von immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Methotrexat, Troleandomycin, orales Gold, Cyclosporin, Azathioprin, Mycophenolat, Tacrolimus, Penicillamin, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, SCS oder einer experimentellen entzündungshemmenden Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 und während der Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Verwendung von SCS ist definiert als eine Stoßtherapie mit SCS an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder als eine einzelne intramuskuläre Depotinjektionsdosis an Kortikosteroiden (als äquivalent betrachtet zur 3-tägigen Stoßtherapie).</li> </ul> <p>22. Verwendung von kortikosteroidfreisetzenden intranasalen Stents innerhalb der letzten 6 Monate vor Visite 1 oder während der Studie.</p> <p>23. Erhalt von Immunglobulinen oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1.</p> <p>24. Behandlung mit einem experimentellen Nicht-Biologika-Wirkstoff innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der Einverständniserklärung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.</p> <p>25. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Prüfsubstanz.</p> <p>26. Vorgeschichte einer Anaphylaxie oder einer dokumentierten Immunkomplexerkrankung (Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ III) gegenüber einer Biologika-Therapie.</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>27. Kürzliche Aspirin-Desensibilisierung innerhalb der letzten 6 Monate vor Aufnahme in die Studie.</p> <p>28. Erhalt einer Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff 30 Tage vor der Randomisierung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt einer Impfung mit einem Totimpfstoff ist erlaubt, solange sie nicht innerhalb von 5 Tagen vor/nach einer Tezepelumab-Verabreichung stattfindet.</li> </ul> <p>29. Klinisch relevante abnorme Befunde in der Hämatologie, der klinischen Chemie, der Urinanalyse, der körperlichen Untersuchung oder der Vitalparameter während der Screening-/Run-in-Phase, die nach Ansicht von Prüfer:in/die Patient:in aufgrund der Teilnahme an der Studie gefährden oder die die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des/der Patient:in, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnten.</p> <p>30. Klinisch bedeutsame Herzerkrankungen oder Abnormalitäten im Elektrokardiogramm (EKG) während der Screening-/Run-in-Phase, die nach Ansicht von Prüfer:in/die Patient:in aufgrund der Teilnahme an der Studie gefährdet oder die Studienbeurteilungen stört.</p> <p>31. Anzeichen einer aktiven Lebererkrankung, einschließlich Gelbsucht oder Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder alkalische Phosphatase <math>&gt;2 \times</math> Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal; ULN) bei Visite 1.</p> <p>32. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt für Mitarbeitende von AstraZeneca und/oder des Studienstandorts).</p> <p>33. Beurteilung durch Prüfer:in/die Patient:in, dass der/die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, da es unwahrscheinlich ist, dass diese/dieser die Studienabläufe, Restriktionen und Anforderungen einhalten kann.</p> <p>34. Vorherige Randomisierung des/der Patient:in in der aktuellen Studie.</p> <p>35. Schwangere (bestätigt mit positivem Schwangerschaftstest), stillende oder laktierende Frauen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beim Screening wurde für gebärfähige Frauen ein Serumschwangerschaftstest durchgeführt und ein Urinschwangerschaftstest musste bei diesen bei jeder Behandlungsvisite vor der Verabreichung der Prüfsubstanz durchgeführt werden. Ein positives Urintestergebnis musste mit einem Serumschwangerschaftstest bestätigt werden. Wenn letzterer positiv war, wurde die/der Patient:in ausgeschlossen.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>36. Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 und während der Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Patient:innen mit komorbidem Asthma gilt: Derzeitige Raucher:innen oder Patient:innen, die <math>\geq 10</math> Packungsjahre geraucht haben zum Zeitpunkt von Visite 1, dürfen in der Studie nicht randomisiert werden. Ehemalige Raucher:innen mit <math>&lt; 10</math> Packungsjahren müssen mindestens 6 Monate vor Visite 1 aufgehört haben, um teilnahmeberechtigt zu sein. Rauchen im Studienverlauf ist nicht erlaubt, einschließlich elektronischer Zigaretten.</li> </ul> <p>37. Erhalt einer COVID-19-Impfung (unabhängig von der Verabreichungsplattform) in den letzten 28 Tagen vor der Verabreichung der Prüfsubstanz bei Visite 3.</p>                                                                                                                                  |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Orte der Studiendurchführung:</b> 112 Studienzentren, wovon in 104 mindestens ein:e Patient:in randomisiert wurde, in 10 Ländern (USA, Kanada, China, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Japan, Polen, Spanien, UK).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <p>In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Arm A:</b> 210 mg Tezepelumab s.c. Q4W für 52 Wochen (13 Dosen)</li> <li><b>Arm B:</b> Placebo s.c. Q4W für 52 Wochen (13 Dosen)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 6                 | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b><u>Koprimäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline im NPS, ermittelt durch Nasenendoskopie, in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im 2-wöchentlichen mittleren NCS, ausgewertet als Teil des NPSD, in Woche 52</li> </ul> <p><b><u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline in der 2-wöchentlichen mittleren Verminderung oder dem Verlust des Riechvermögens, ausgewertet als Teil des NPSD, in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im SNOT-22-Gesamtscore in Woche 52</li> <li>Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation und/oder SCS-Therapie bis Woche 52</li> <li>Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation bis Woche 52</li> <li>Zeit bis zur SCS-Therapie bis Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im Lund-Mackay Score (LMK)-Score, ausgewertet anhand von CT, in Woche 52</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline im 2-wöchentlichen mittleren Gesamtscore (total symptom score) des NPSD (NPSD-TSS) in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im prä-Bronchialdilatation (BD) forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second; FEV1) in Woche 52</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline im Gesamt-NPS im Zeitverlauf, ausgewertet durch Nasenendoskopie, bis Woche 52</li> <li>Anteil der Patient:innen mit (i) Reduktion um <math>\geq 1</math> Punkt und (ii) <math>\geq 2</math> Punkte im NPS in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im 2-wöchentlichen mittleren NCS im Zeitverlauf, ausgewertet anhand des NPSD, bis Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline in der Verminderung oder dem Verlust des Riechvermögens, ausgewertet durch UPSIT, in Woche 52.</li> <li>Veränderung zur Baseline im modifizierten LMK-Score, ausgewertet durch CT, in Woche 52</li> <li>Sinus Severity Score, ausgewertet anhand quantitativer CT-Messung, in Woche 52</li> <li>Behandlung mit SCS über 52 Wochen.</li> <li>Veränderung zur Baseline für jedes Item des NPSD im Zeitverlauf bis Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im Nasal peak inspiratory flow (NPIF) bis Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im ACQ-6 in Woche 52</li> <li>Pharmakokinetik (PK): Serumkonzentration</li> <li>Immunogenität: Anti-Drug-Antikörper (ADA)</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE/SUE</li> <li>Klinische Chemie/Hämatologie/Urinalyse</li> <li>Vitalparameter</li> <li>EKG</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirkung und Rückfallquote von Nasenpolypen nach Abbruch der Therapie mit Tezepelumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline im NPS</li> <li>Veränderung zur Baseline im 2-wöchentlichen mittleren NCS</li> <li>Anzahl an Patient:innen, die eine Operation und SCS gegen die NP benötigten</li> </ul> </li> <li>Explorative Biomarker-Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum und Plasma für Proteinbiomarker</li> <li>Vollblut für Transkriptomprofil</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nasenschleimhautflüssigkeit für Proteinbiomarker</li> <li>○ NP-Biopsien für Histologie und Immunhistochemie der Entzündungszellen sowie für Transkriptomprofil</li> <li>• PK: Tezepelumab-Konzentration in Nasenschleimhaut-flüssigkeit</li> <li>• Genetische Analyse (Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus Blutprobe) (optional, für Patient:innen, die zugestimmt haben)</li> <li>• Hospitalisierungen, Notaufnahme, ungeplante Visiten von Patient:innen, Notarztbesuche</li> <li>• SF-36 v2</li> <li>• EuroQol Five Dimensions, Five Level (EQ-5D-5L)</li> <li>• WPAI</li> <li>• PGI-S</li> <li>• Patient global impression of change (PGI-C)</li> <li>• Veränderung zur Baseline im fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxid (fractional exhaled nitric oxide; FeNO)</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit maximalem NPS von 1 in jedem Nasenloch in Woche 52.</li> <li>• Anteil an Patient:innen mit maximalem NPS von 1 in jedem Nasenloch und einem NPSD-TSS-Ansprechen in Woche 52.</li> </ul> <p><b><u>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></b></p> <p>Geplante Visiten fanden statt in Woche -5 (Visite 1, Screening), Woche -2 (Visite 2, Run-in), Woche 0 (Visite 3, Randomisierung), im Behandlungszeitraum in den Wochen 2 und 4 und nachfolgend alle 4 Wochen bis Woche 48 (Visiten 4-16), in Woche 52 (Visite 17, EOT/Abbruch der Studienmedikation), in den Wochen 58 und 64 (Visiten 18 und 19, Follow-up für alle Patient:innen) und für die ersten ca. 200 randomisierten Patient:innen in den Wochen 70 und 76 (Visiten 20 und 21, zusätzliches Follow-up) sowie ungeplant nach Bedarf. Die Visiten 4, 18 und 20 fanden remote oder telefonisch statt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschließlich zu Visite 1 (Screening) wurde erfasst/fand statt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einverständniserklärung</li> <li>○ Demografie, medizinische/chirurgische Vorgeschichte (inklusive Atemwegs- und NP-Geschichte)</li> <li>○ SARS-CoV-2 nasopharyngealer Abstrichtest (oder COVID-19-Schnelltest)</li> <li>○ vergangene und derzeitige Erkrankungen</li> <li>○ Körpergröße</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Austeilung des elektronisch erfassten patientenberichteten Endpunkt (ePRO)-Geräts</li> <li>○ Nasal Polyps Symptom Severity Assessment (NPSSA)</li> <li>○ FSH-Spiegel (nur bei postmenopausalen Frauen)</li> <li>○ Serologie (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV1, HIV2)</li> <li>• Generelle Prozeduren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien zu den Visiten 1-3</li> <li>○ Erfassung der Nutzung von Gesundheitsressourcen (healthcare resource utilization; HRU) bei jeder Visite</li> </ul> </li> <li>• COVID-19/SARS-CoV-2-Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ COVID-19-Screening-Fragebogen zu Beginn von allen Visiten bis auf 4, 18 und 20</li> <li>○ SARS-CoV-2-Serologietest zu Visite 3</li> </ul> </li> <li>• Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körperliche Untersuchungen (vollständig zu Visiten 1 und 17, verkürzt zu Visiten 3, 7, 10, 13, 19, 21 und bei Bedarf)</li> <li>○ Körpergewicht zu Visiten 1, 3, 7, 10, 13, 17, 19, 21 und nach Bedarf</li> <li>○ EKG zu Visiten 1, 17, 19, 21 und nach Bedarf</li> <li>○ Vitalparameter zu allen Visiten außer 4, 18 und 20</li> <li>○ UE zu jeder Visite</li> <li>○ Begleitmedikationen zu jeder Visite</li> </ul> </li> <li>• Wirksamkeits- und PRO-Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ePRO-Gerät-Training zu Visiten 1 und 2</li> <li>○ NPSD zu allen geplanten Visiten außer 1</li> <li>○ SNOT-22-Gesamtscore zu allen geplanten Visiten außer 2 und 4</li> <li>○ SF-36v2 zu Visiten 2, 3 und 5-17</li> <li>○ EQ-5D-5L zu Visiten 2, 3 und 5-17</li> <li>○ PGI-S zu Visiten 3 und 5-17</li> <li>○ PGI-C zu Visiten 5-17</li> <li>○ WPAI zu Visiten 3, 10 und 17</li> <li>○ UPSIT zu Visiten 3, 5, 7, 10, 13, 17, 19 und 21</li> <li>○ NPIF zu Visiten 1, 3, 7, 10, 13, 17, 19 und 21</li> </ul> </li> <li>• Nur für Patient:innen mit Asthma/AERD/NSAID-ERD:</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spirometrie (FEV1, forcierter expiratorischer Fluss (FEF) 25-75% und forcierte Vitalkapazität (FVC), FeNO und ACQ-6 zu Visiten 3, 10, 17, 19 und 21</li> <li>• Untersuchungen zu NP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nasenendoskopie/NPS zu Visiten 2, 5, 7, 10, 13, 17, 19 und 21</li> <li>○ CT-Scan zu Visiten 2 und 17</li> <li>○ Entscheidung für eine nasale Operation und/oder SCS-Anwendung</li> </ul> </li> <li>• Laboruntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinische Chemie und Hämatologie zu Visiten 1, 3, 5, 7, 10, 13, 17, 19 und 21</li> <li>○ Urinanalyse zu Visiten 1, 3, 7, 10, 13, 17, 19 und 21</li> <li>○ Urinschwangerschaftstest (nur gebärfähige Frauen) zu Visiten 3 und 5-16</li> <li>○ Serumschwangerschaftstest (nur gebärfähige Frauen) zu Visiten 1, 17, 19 und 21</li> </ul> </li> <li>• Explorative Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tezepelumab PK und Tezepelumab ADA (wenn positiv auf neutralisierende Antikörper getestet) zu Visiten 3, 5, 7, 10, 13, 17 und 19</li> <li>○ Gesamt-IgE zu Visiten 3, 10, 17 und 19</li> <li>○ IgE Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay (FEIA) zu Visite 3</li> <li>○ Blutuntersuchung von Serum- und Plasma-Biomarkern und für Ribonukleinsäure (RNA)-Transkriptomprofil zu Visiten 3, 7, 10, 13, 17 und 19</li> <li>○ Nasenschleimhautflüssigkeit für PK und explorative Biomarker zu Visiten 2 (hier nur für eine Nasenbiopsie-Teilstudie mit ca. 60 Patient:innen), 3, 7, 10, 17 und 19</li> <li>○ Staphylococcus-aureus-Nasenkultur zu Visiten 3, 10 und 17</li> <li>○ Status von Staphylococcus-aureus-Enterotoxin spezifischem IgE zu Visiten 3 und 17 (nur für Patient:innen der Nasenbiopsie-Teilstudie)</li> <li>○ Gewebe aus Nasenbiopsie für Histologie und Transcriptomics zu Visiten 2 und 17 (nur Patient:innen in der Nasenbiopsie-Teilstudie)</li> <li>○ Blutprobe für genetische Analyse für Genomic Initiative (Teilnahme optional) zu Visite 3</li> </ul> </li> <li>• Verabreichung der Prüfsubstanz und INCS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tezepelumab-Verabreichung zu Visiten 3 und 5-16</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ INCS-Ausgabe zu allen Visiten außer 4, 18, 20 und 21</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><b>Amendment 1, CSP-Version 2.0 (06. April 2021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung von NPS und patientenberichteter nasaler Kongestion in Woche 24 aus den wichtigen sekundären Endpunkten.</li> <li>• „Sinus Severity Score, ausgewertet anhand quantitativer CT-Messung in Woche 52“ hinzugefügt als sekundärer Endpunkt.</li> </ul> <p><b>Amendment 2, CSP-Version 3.0 (26. Mai 2021):</b><br/>Es wurden keine substanziellen Änderungen vorgenommen.</p> <p><b>Amendment 3, CSP-Version 4.0 (28. Januar 2022):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koprimärer Endpunkt wurde aktualisiert von „Veränderung zur Baseline des NCS, ausgewertet als Teil des NPSD in Woche 52“ zu „Veränderung zur Baseline des 2-wöchentlichen mittleren NCS, ausgewertet als Teil des NPSD in Woche 52“.</li> <li>• Wichtiger sekundärer Endpunkt wurde aktualisiert von „Veränderung zur Baseline des Verlusts des Geruchssinns, ausgewertet als Teil des NPSD in Woche 52“ zu „Veränderung zur Baseline des 2-wöchentlichen mittleren Verlusts des Geruchssinns, ausgewertet als Teil des NPSD in Woche 52“.</li> <li>• Wichtiger sekundärer Endpunkt wurde aktualisiert von „Veränderung zur Baseline des NPSD-TSS in Woche 52“ zu „Veränderung zur Baseline des 2-wöchentlichen mittleren NPSD-TSS in Woche 52“.</li> <li>• Weiterer sekundärer Endpunkt wurde aktualisiert von „Veränderung zur Baseline des NCS im Zeitverlauf bis Woche 52, ausgewertet anhand des NPSD“ zu „Veränderung zur Baseline des 2-wöchentlichen mittleren NCS im Zeitverlauf bis Woche 52, ausgewertet anhand des NPSD“.</li> <li>• Exploratorischer Endpunkt aktualisiert von „Veränderung zur Baseline des NCS“ zu „Veränderung zur Baseline des 2-wöchentlichen mittleren NCS“.</li> </ul> <p><b>Amendment 4, CSP-Version 5.0 (17. Oktober 2022):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wichtige sekundäre Endpunkte wurden aktualisiert von „Zeit bis zur NP-Operation und/oder SCS-Therapie bis Woche 52“ und „Zeit bis zur NP-Operation bis Woche 52“ zu „Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation und/oder SCS-Therapie bis Woche 52.“ und „Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation bis Woche 52.“</li> </ul> <p><b>Amendment 5, CSP-Version 6.0 (17. Januar 2024):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wichtige sekundäre Endpunkte „Anteil an Patient:innen mit vollständiger oder nahezu vollständiger Rückbildung der Nasepolypen in Woche 52“ und „Anteil an Patient:innen mit</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | vollständiger oder nahezu vollständiger Rückbildung der Nasenpolypen und einem NPSD-TSS-Ansprechen in Woche 52“ wurden zu explorativen Endpunkten verschoben und statistische Analysen entsprechend überarbeitet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7                 | Fallzahl                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                   | <p>Die Randomisierung erfolgte für ca. 200 Patient:innen pro Behandlungsarm.</p> <p>Für die koprimären Endpunkte ergibt sich eine Teststärke von mindestens 95%, um auf einem zweiseitigen 1%-Signifikanzlevel (<math>\alpha</math>) einen statistisch signifikanten Unterschied unter folgenden Annahmen der Standardabweichung (SD) und Effektgröße von Tezepelumab nachzuweisen (SD von 2,25 und Effektgröße von -1,8 für die Veränderung zur Baseline im Gesamt-NPS bzw. SD von 1,22 und Effektgröße von -0,87 für die Veränderung zur Baseline im NCS).</p> <p>Für die sekundären Endpunkte Veränderung zur Baseline in der Verminderung oder dem Verlust des Riechvermögens, LMK- und SNOT-22-Gesamtscore ergibt sich ebenfalls eine Teststärke von mindestens 95%, um auf einem zweiseitigen <math>\alpha = 1\%</math>-Signifikanzniveau einen statistisch signifikanten Unterschied zu zeigen bei einem jeweiligen angenommenen Mittelwert von -1, -5 und -17,4 sowie einer angenommenen SD von 1,3, 5,45 bzw. 26,8. Für den wichtigen Endpunkt Zeit bis zur NP-Operation und/oder SCS-Therapie ergibt sich auch eine Teststärke von 95%, um bei einem zweiseitigen <math>\alpha = 1\%</math> einen statistisch signifikanten Unterschied zu zeigen, wenn eine Risikoreduktion von 67% (HR von 0,33) mit einer Placebo-Rate von 35% in Woche 52 angenommen wird. Für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur NP-Operation ergibt sich bei <math>\alpha = 5\%</math>, einem HR von 0,33 und einer Placebo-Rate von 11% in Woche 52 eine Teststärke von mindestens 80% einen signifikanten Unterschied nachzuweisen. Unter der Annahme, dass 50-70% der Patient:innen komorbides Asthma haben, ergibt sich bei dieser Patient:innenzahl für die koprimären Endpunkte in den entsprechenden Subgruppen bei einem zweiseitigen <math>\alpha = 5\%</math> eine Teststärke von &gt;80%.</p> |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es fanden keine Zwischenanalysen statt.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch (vollständig oder in einem Studienzentrum):</b></p> <p>Gründe für die vorzeitige Schließung eines Prüfzentrums durch Sponsor oder Prüffärztin/Prüfarzt können unter anderem sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichteinhaltung des Prüfplans, der Anforderungen des Institutional Review Board (IRB)/der unabhängigen Ethik-Kommission oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, der Verfahren des Sponsors oder der GCP-Richtlinien durch Prüffärztin/Prüfarzt</li> <li>• Unzureichende Rekrutierung von Patient:innen durch Prüffärztin/Prüfarzt</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruch der weiteren Entwicklung der Studienintervention</li> </ul> <p><b>Kriterien für einen Therapieabbruch:</b></p> <p>Bei einem Therapieabbruch bleiben die Patient:innen Teil der Studie, nehmen weiterhin am Follow-up teil und ihre Daten werden weiterhin bezogen auf die Verträglichkeit der Prüfsubstanz ausgewertet. Kriterien für einen Therapieabbruch können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung des/der Patient:in. Die Patient:innen können die Behandlung jederzeit unterbrechen ohne Einfluss auf die weitere Behandlung</li> <li>• Ein UE, das nach Ansicht der Prüfarzt:innen eine weitere Dosis kontraindiziert</li> <li>• Schwerer Verstoß gegen das CSP</li> <li>• Risiko für den/die Patient:in nach Ansicht des/der Prüfarzt/-ärztin oder von AstraZeneca</li> <li>• Schwangerschaft und Stillen</li> <li>• Entblindung der Prüfsubstanz gegenüber des/der Hauptprüfarztes/-ärztin</li> <li>• Lost to follow-up</li> <li>• NP-Operation während des Behandlungszeitraums</li> <li>• Auftreten eines studienspezifischen Unterbrechungskriteriums: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anaphylaktische Reaktion auf Prüfsubstanz, die die Verabreichung von Epinephrin erfordert,</li> <li>○ Entwicklung eines parasitären Wurmbefalls, der einen Krankenhausaufenthalt erfordert,</li> <li>○ Ereignis im Zusammenhang mit den Atemwegen, das eine Intubation erfordert,</li> <li>○ Jede bösartige Erkrankung, mit Ausnahme von Patient:innen, die ein Basalzellkarzinom oder ein lokalisiertes Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelten, vorausgesetzt, dieses wurde entfernt und hatte saubere Ränder</li> </ul> </li> <li>• Auftreten von mindestens einem der folgenden Zustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigter Anstieg auf <math>\geq 8 \times \text{ULN}</math> in ALT oder AST</li> <li>○ Bestätigter Anstieg auf <math>\geq 5 \times \text{ULN}</math> in ALT oder AST für mehr als 2 Wochen</li> <li>○ Bestätigter Anstieg auf <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math> in ALT oder AST und auf <math>\geq 2 \times \text{ULN}</math> im Gesamtbilirubin</li> <li>○ ALT oder AST von <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math> mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (<math>\geq 5\%</math>)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                    | Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS. Die Randomisierungsliste wurde vom System AZRand erstellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                            | Stratifizierung der Randomisierung mittels: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (China, Japan und ROW).</li> <li>• Vorangegangene NP-Operationen</li> <li>• Komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br><br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <b>Randomisierung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS</li> </ul> <b>Verdeckung der Gruppenzuteilung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach dem primären Datenbankschluss wurde die Behandlungszuordnung der Patient:innen für das Personal des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts aufgelöst. Für die Prüfarzt:innen, das ausführende Personal und für die Patient:innen wurde die Verblindung beibehalten.</li> </ul> |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                                | Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?             | a) Verblindet<br>b) Verblindet<br>c) Verblindet<br><br>Es wurde sichergestellt, dass Tezepelumab und Placebo visuell nicht unterscheidbar waren und sich in gleich aussehenden Verpackungen befanden, um die Verblindung zu gewährleisten.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                     | Tezepelumab sowie Placebo wurden s.c. verabreicht mithilfe einer vorgefüllten Autoinjektionsspritze (Auto-Injectable Prefilled Syringe; APFS).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                       | In dieser Studie wurden 2 Datenschnitte präspezifiziert. Der primäre Datenschnitt fand statt, nachdem alle Patient:innen die Behandlungsphase in Woche 52 abgeschlossen hatten. Der finale Datenschnitt erfolgt, wenn alle Patient:innen die letzte Visite des Follow-up abgeschlossen haben (für die ersten 200 Patient:innen, die die Behandlungsperiode abgeschlossen haben, in Woche 76, für die verbleibenden in Woche 64).                                                                 |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><b>Koprimäre Endpunkte (primäre Analyse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die koprimären Endpunkte wurde als primärer Estimand eine Composite Strategie verwendet: Daten, die nach einer NP-Operation erhoben wurden, wurden mit dem WPS ersetzt und Daten nach einer SCS-Behandlung wurden mittels WOCF ersetzt. Bei Patient:innen ohne Post-Baseline-Wert, wird der Baseline-Wert herangezogen. Für Patient:innen mit Therapieabbruch aber ohne NP-Operation oder SCS/Biologika, werden die fehlenden Daten mittels multipler Imputation unter der Annahme MAR ersetzt. Darüber hinaus wurden ergänzend weitere Estimand-Strategien verwendet: US FDA primärer Estimand, Composite Strategie (abweichender Umgang mit NP-Operationen, SCS/Biologika und Therapieabbrüchen im Vergleich zum primären Estimand) und Hypothetical Estimand für COVID-19 Infektionen (falls <math>\geq 5\%</math> der Patient:innen in einem Studienarm eine COVID-19 Infektion aufweisen).</li> <li>Für jeden imputierten Datensatz wurde ein Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance; ANCOVA)-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline, Status an vorangegangenen Operationen und Region sowie dem jeweiligen Baseline-Wert als Kovariate verwendet, um Punktschätzer und Standardfehler zu ermitteln. Diese Ergebnisse wurden mithilfe der Rubin-Regel kombiniert.</li> </ul> <p><b>Wichtige sekundäre Endpunkte (primäre Analyse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die folgenden Endpunkte wurde das gleiche ANCOVA-Modell mit dem primären Estimand sowie dem US FDA Estimand wie für die koprimären Endpunkte berechnet: <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline in der 2-wöchentlichen mittleren Verminderung oder dem Verlust des Riechvermögens, ausgewertet als Teil des NPSD, in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im SNOT-22-Gesamtscore in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im LMK-Score, ausgewertet anhand von CT, in Woche 52</li> <li>Veränderung zur Baseline im 2-wöchentlichen mittleren NPSD-TSS in Woche 52</li> </ul> </li> </ul> <p>Für das komorbide Asthma/AERD/NSAID-ERD-Subset wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im prä-BD FEV1 in Woche 52 wurde das ANCOVA-Modell angewandt, welches bereits für die koprimären Endpunkte beschrieben wurde. Allerdings wurden beobachtete Daten unabhängig von einer NP-Operation und einer SCS/Biologika-Therapie für NP</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>herangezogen. Fehlende Daten bis Woche 52 wurden als MAR imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Time to Event-Analysen wurde ein Cox-proportional Hazard-Modell, adjustiert nach Behandlungsgruppe, komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline, Status an vorangegangenen Operationen und Region verwendet. Berechnet werden HR, 95%-KI und p-Werte. Die Anzahl an Patient:innen mit Ereignis wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zugehörige Kaplan-Meier-Kurven werden generiert. Die Punktschätzer sowie die 95%-KI werden dargestellt für die Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation und/oder SCS-Therapie bis Woche 52</li> <li>Zeit bis zur Entscheidung für eine NP-Operation bis Woche 52</li> <li>Zeit bis zur SCS-Therapie bis Woche 52</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Für folgende Endpunkte wurden die gleichen Estimand-Strategien wie für die koprimary Endpunkte verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zur Baseline im Gesamt-NPS und im 2-wöchentlichen mittleren NCS im Zeitverlauf bis Woche 52 (Primärer Estimand und US FDA Estimand)</li> <li>Veränderung zur Baseline in der Verminderung oder dem Verlust des Riechvermögens, ausgewertet durch UPSIT, in Woche 52 sowie Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf bis Woche 52 (Primärer Estimand)</li> <li>Veränderung zur Baseline im modifizierten LMK-Score und Sinus Severity Score in Woche 52 sowie Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf im modifizierten LMK-Score bis Woche 52 (Primärer Estimand)</li> <li>Veränderung zur Baseline für jedes Item des NPSD im Zeitverlauf bis Woche 52 (Primärer Estimand)</li> <li>Veränderung zur Baseline im NPIF im Zeitverlauf bis Woche 52 (Primärer Estimand, aber fehlende Werte nach einer Operation werden mit WOCF statt WPS ersetzt)</li> <li>Veränderung zur Baseline im ACQ-6 in Woche 52 und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf bis Woche 52 (komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD-Subset) (Primärer Estimand und US FDA Estimand mit der unter dem Endpunkt präBD-FEV1 beschriebenen Imputationsstrategie))</li> </ul> <p>Für die folgenden Endpunkte wurden Responderanalysen mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe, komorbidem Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline, vorherige NP-Operationen und Region</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                         | <p>als Faktoren und dem jeweiligen Baseline-Wert als Kovariate durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22 Ansprechen (MID <math>\geq 8,9</math> Punkte) in Woche 52 und im Zeitverlauf bis Woche 52</li> <li>• ACQ-6 in Woche 52 und im Zeitverlauf bis Woche 52</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit (i) Reduktion um <math>\geq 1</math> Punkt und (ii) <math>\geq 2</math> Punkte im NPS in Woche 52 und im Zeitverlauf bis Woche 52</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden folgende Methoden zur Auswertung von Endpunkten verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistiken</li> <li>• Behandlung mit SCS über 52 Wochen: Es wird ein negatives Binomialmodell zur Analyse der Anzahl an Behandlungszyklen mit SCS für NP pro Jahr angewendet, welches die Faktoren Behandlungsgruppe, komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD zur Baseline, vorherige NP-Operationen und Region und als Offset-Variable die logarithmierte Time at Risk in Jahren einbezieht.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><b>Subgruppenanalysen für die koprimären Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe bei Screening-Visite (&lt;65, <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht bei Screening-Visite (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung bei Screening-Visite (weiß, nicht-weiß)</li> <li>• Vorherige NP-Operation (ja, nein)</li> <li>• Allergische Rhinitis bei Screening-Visite (ja, nein)</li> <li>• Komorbides Asthma-/AERD-/NSAID-ERD bei Screening-Visite (ja, nein)</li> <li>• AERD/NSAID-ERD bei Screening-Visite (ja, nein)</li> <li>• Eosinophilenzahl (Zellen/<math>\mu</math>l) zur Baseline (&lt;150, <math>\geq 150</math> bis &lt;300, <math>\geq 300</math> Eosinophile/<math>\mu</math>l)</li> <li>• BMI zur Baseline (&lt;30 kg/m<sup>2</sup>, <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Region (China, Japan, ROW)</li> <li>• Region (Asien-Pazifik-Raum einschließlich China und Japan, Europa, Nordamerika)</li> <li>• NPS zur Baseline (&lt;Median, <math>\geq</math>Median)</li> <li>• NCS zur Baseline (&lt;Median, <math>\geq</math>Median)</li> <li>• Zeit seit letzter NP-Operation bei Screening-Visite (&lt;3 Jahre, <math>\geq 3</math> Jahre)</li> <li>• Anzahl vorheriger NP-Operationen (0, 1, 2 oder mehr)</li> <li>• Vorherige SCS-Therapie für NP (ja, nein)</li> <li>• Körpergewicht zur Baseline – Quartile</li> <li>• Status der Staphylococcus aureus-Besiedlung in der Nasenkultur (ja, nein, nicht zutreffend) zur Baseline</li> <li>• Eosinophilenzahl zur Baseline – Quartile</li> <li>• Gesamt-IgE zur Baseline – Quartile</li> </ul> |

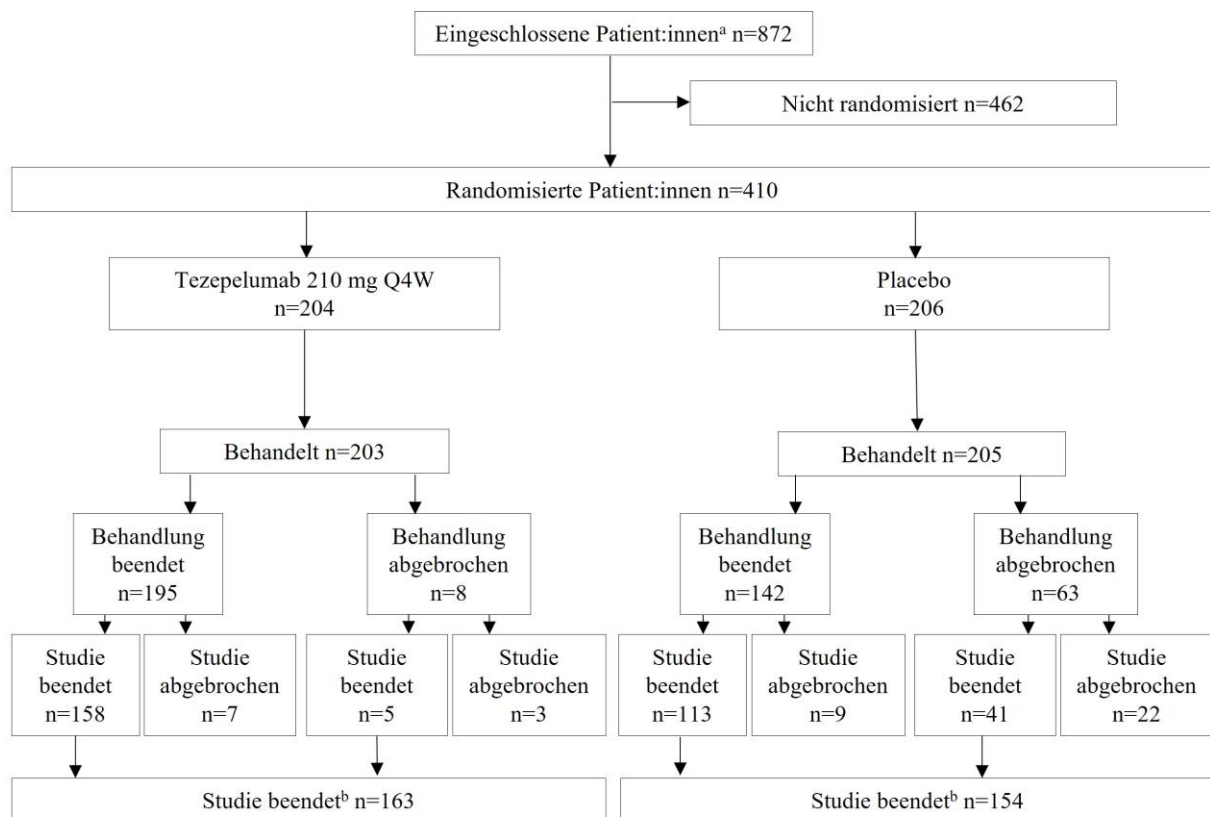
| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perennialer spezifischer IgE-Status zur Baseline (positiv, negativ, unbekannt)</li> <li>• Saisonaler spezifischer IgE-Status (positiv, negativ, unbekannt)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen für die koprimären Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die koprimären Endpunkte wird ein Rang-ANCOVA-Modell angewendet, um die Robustheit der primären Wirksamkeitsanalysen zu untersuchen.</li> <li>• Um die Robustheit der MAR-Annahme für fehlende Daten zu überprüfen, wird eine kontrollierte Imputation angewandt. Fehlende Daten von Patient:innen im Tezepelumab-Studienarm, die die Studie aufgrund der Behandlung abgebrochen haben, werden als missing not at random (MNAR)/dropout reason-based multiple imputation (DRMI) angenommen und anhand der Placebo-Gruppe imputiert. Alle weiteren Patient:innen mit Studienabbruch werden mittels MAR imputiert. Die imputierten Datensätze werden mithilfe des auch für die koprimären Endpunkte verwendeten ANCOVA-Modells ausgewertet und die Ergebnisse mit der Rubin-Regel kombiniert.</li> <li>• Wenn in Woche 52 Daten für mehr als 5% der Patient:innen in einer Behandlungsgruppe fehlen, wird zusätzlich eine Tipping-Point-Analyse durchgeführt.</li> </ul> <p><b>Supportive Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die koprimären Endpunkte wurden empirisch kumulierte Verteilungsfunktionen für den NPS und NCS in Woche 52 je Studienarm berechnet.</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><b>Arm A: 210 mg Tezepelumab s.c. Q4W</b></p> <p>a) n = 204<br/>b) n = 203<br/>c) n = 203</p> <p><b>Arm B: Placebo s.c. Q4W</b></p> <p>a) n = 206<br/>b) n = 205<br/>c) n = 205</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | <p><b>Primärer Datenschnitt DCO 23.09.2024</b></p> <p><b>Arm A: 210 mg Tezepelumab s.c. Q4W (n = 204)</b></p> <p>Randomisierte Patient:innen, die keine Behandlung erhalten haben: n = 1</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 1</li> <li>• Andere: n = 0</li> </ul> <p>Behandlung abgebrochen: n = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenentscheidung: n = 4</li> <li>• UE: n = 1</li> <li>• Schwere Protokollabweichungen: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 0</li> <li>• Andere: n = 2</li> </ul> <p>Studie abgebrochen: n = 10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 0</li> <li>• Lost to follow-up: n = 2</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 8</li> <li>• Andere: n = 0</li> </ul> <p><b>Arm B: Placebo s.c. Q4W (n = 206)</b></p> <p>Randomisierte Patient:innen, die keine Behandlung erhalten haben: n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 0</li> <li>• Andere: n = 1</li> </ul> <p>Behandlung abgebrochen: n = 63</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenentscheidung: n = 43</li> <li>• UE: n = 4</li> <li>• Schwere Protokollabweichungen: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 1</li> <li>• Andere: n = 14</li> </ul> <p>Studie abgebrochen: n = 31</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 2</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 23</li> <li>• Andere: n = 5</li> </ul> <p><b>Finaler Datenschnitt DCO 23.01.2025</b></p> <p><b>Arm A: 210 mg Tezepelumab s.c. Q4W (n = 204)</b></p> <p>Randomisierte Patient:innen, die keine Behandlung erhalten haben: n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 1</li> <li>• Andere: n = 0</li> </ul> <p>Behandlung abgebrochen: n = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenentscheidung: n = 4</li> <li>• UE: n = 1</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>                                                                                        | Charakteristikum                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Protokollabweichungen: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 0</li> <li>• Andere: n = 2</li> </ul> <p>Studie abgebrochen: n = 10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 0</li> <li>• Lost to follow-up: n = 2</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 8</li> <li>• Andere: n = 0</li> </ul> <p><b>Arm B: Placebo s.c. Q4W (n = 206)</b></p> <p>Randomisierte Patient:innen, die keine Behandlung erhalten haben: n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 0</li> <li>• Andere: n = 1</li> </ul> <p>Behandlung abgebrochen: n = 63</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenentscheidung: n = 43</li> <li>• UE: n = 4</li> <li>• Schwere Protokollabweichungen: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 1</li> <li>• Andere: n = 14</li> </ul> <p>Studie abgebrochen: n = 31</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 1</li> <li>• Lost to follow-up: n = 2</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch Patient:in: n = 23</li> <li>• Andere: n = 5</li> </ul> |
| <b>14</b>                                                                                                | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>14a</b>                                                                                               | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Studienaufnahme: 22. April 2021</p> <p>Letzte Visite des/der letzten Patient:in: 11. Dezember 2024</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>14b</b>                                                                                               | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                              | Abschluss der Studie nach Prüfplan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                             |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (5-7, 63)</p> |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



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



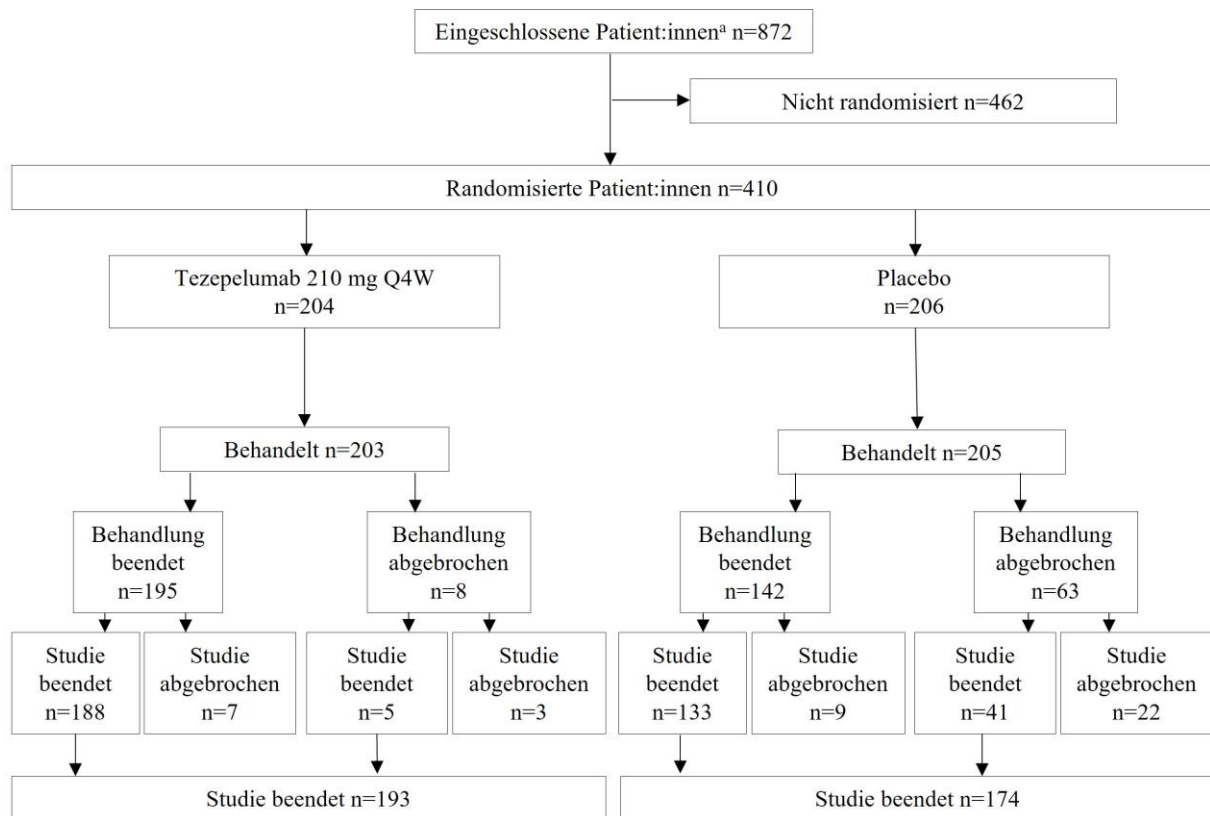
a: Einverständniserklärung lag vor.

b: Zum primären Datenschnitt vom 23. September 2024 der Studie WAYPOINT hatten alle Patient:innen die Behandlungsphase bis Woche 52 abgeschlossen. Im Tezepelumab-Studienarm befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch 30 Patient:innen und im Placebo-Studienarm 20 Patient:innen im Follow-up.

Abbildung 4-39 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie WAYPOINT zum primären Datenschnitt vom 23. September 2024

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (7)



a: Einverständniserklärung lag vor.

Abbildung 4-40 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie WAYPOINT zum finalen Datenschnitt vom 23. Januar 2025

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (63)

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SYNAPSE

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2b</b>          | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von 100 mg Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von 100 mg Mepolizumab auf NP-Operation vs. Placebo</li> <li>• Beurteilung der Auswirkung von 100 mg Mepolizumab auf die Lebensqualität vs. Placebo</li> <li>• Weitere Beurteilung der Wirksamkeit von 100 mg Mepolizumab vs. Placebo auf Symptome der CRSwNP</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von 100 mg Mepolizumab vs. Placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte Parallelgruppenstudie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Mepolizumab:Placebo).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Amendment 1 vom 25.05.2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wurde vorgenommen, um den länderspezifischen Anforderungen für Südkorea zu entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IP-Kennzeichnung</li> <li>○ Zusätzliche Klarstellungen zu den Einschlusskriterien (Alter) gemäß den lokalen Vorschriften</li> <li>○ Details zu den für Südkorea gelieferten OCS</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 14.07.2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berücksichtigung von Kommentaren von Prüfer:innen zwecks Klärung verwirrender oder inkonsistenter Punkte aus dem Protokoll</li> <li>• Wegfall von CT-Scans und Austrittsinterviews</li> <li>• Vereinfachung einiger Endpunkte (z.B. Reduzierung der endoskopischen NP-Endpunkte)</li> </ul> <p><b>Amendment 3 vom 20.02.2018</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass Screening Failures auch erneut gescreent werden konnten (nicht nur Run-In Failures)</li> <li>• Automatisierung des EKG-Geräts nicht notwendig</li> </ul> <p><b>Amendment 4 vom 13.02.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um das Feedback der Zulassungsbehörde zu berücksichtigen, wurde das Protokoll wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktualisierung der Analysemethodik für die koprimary Endpunkte, einschließlich der Imputationsregeln, so dass Patient:innen mit</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                 | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                  | <p>einer NP-Operation vor Woche 52 ihr schlechtester beobachteter Wert vor der Operation (endoskopischer NPS bzw. VAS-Score für nasale Obstruktion) zugeordnet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschränkung der Definition des Begriffs "Operation" für den wichtigsten sekundären Endpunkt.</li> <li>○ Aktualisierung des Endpunkts Reduktion von SCS auf den Anteil der Patient:innen, die SCS für die Behandlung von NP benötigten, statt die Gesamtbelastung durch SCS darzustellen (mg/Jahr)</li> <li>○ Aufnahme zweier zusätzlicher sekundäre Endpunkte (zusammengesetzter Score für nasale Symptome und Score für Geruchsverlustsymptome), die zuvor als "andere" Endpunkte enthalten waren.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4                 | Probanden/Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche und nicht schwangere weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit bilateralen NP, durch Endoskopie oder historische CT diagnostiziert, und mit mindestens einer NP-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre. Für die Aufnahme in die Studie wurde eine NP-Operation als jeder Eingriff mit Instrumenten definiert, der zu einer Inzision (Aufschneiden) und Entfernung von NP-Gewebe aus der Nasenhöhle (Polypektomie) führt, jedoch keine Eingriffe, die sich auf das Einführen von Instrumenten in die Nasenhöhle beschränken und zu einer Erweiterung der Nasenpassage führen, wie z.B. eine Ballon-Sinuplastie, das Einsetzen von beschichteten Stents oder die direkte Injektion von Steroiden oder anderen Medikamenten ohne jegliche Entfernung von NP-Gewebe.</li> <li>• Im Zeitraum vor dem Screening mussten die Teilnehmer:innen mindestens 8 Wochen lang mit INCS behandelt worden sein (INCS über intranasale Flüssigsteroidspülung/-tränkung war akzeptabel). Die Patient:innen mussten außerdem mindestens 12 Wochen lang Symptome von CRS aufweisen, die durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Symptome definiert sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nasale Obstruktion, oder</li> <li>○ nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss) und mindestens eines der folgenden Merkmale:</li> <li>○ nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss)</li> <li>○ Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich</li> <li>○ Verminderung oder Verlust des Geruchssinns</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Beim Screening mussten die Teilnehmer:innen eine schwere CRSwNP-Symptomatik haben, definiert als ein VAS-nasale-Obstruktion-Score von &gt;5 von maximal 10 und einen Schweregrad, der mit der Notwendigkeit einer Operation einhergeht, definiert durch einen gesamten VAS-Symptom-Gesamtscore &gt;7 von maximal 10 und einen endoskopischen bilateralen NPS von <math>\geq 5</math> von maximal 8 (mit einem Mindestscore von 2 in jeder Nasenhöhle).</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient:innen wurden ausgeschlossen, wenn sie antrochoanale Polypen, eine Nasenseptumdeviation, die ein Nasenloch verschließt, eine Rhinitis medicamentosa hatten, sich innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 einer intranasalen und/oder Sinuschirurgie unterzogen hatten (z.B. Polypektomie, Ballondilatation oder Einsetzen eines nasalen Stents) oder bei denen eine NP-Operation nach Meinung des/der Prüfarzt/-ärztin kontraindiziert war.</li> <li>Patient:innen wurden ausgeschlossen, wenn sie an Mukoviszidose, eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (auch bekannt als Churg-Strauss-Syndrom), Young-, Kartagener- oder dyskinetischen Ziliarsyndromen, an einer HIV-Infektion oder einem bekannten, vorbestehenden Parasitenbefall innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 litten.</li> <li>Patient:innen, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening eine Asthma Exazerbation hatten, die eine Einweisung ins Krankenhaus erforderte, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening SCS (einschließlich OCS) verwendet hatten oder die Verwendung solcher Medikamente während der Doppelblindphase planten oder die innerhalb von einem Monat vor dem Screening eine INCS-Dosisänderung hatten, wurden ausgeschlossen.</li> </ul> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte Parallelgruppenstudie mit: 86 Untersuchungszentren in 11 Ländern: USA (24), Argentinien (11), Deutschland (9), Russland (9), UK (8), Kanada (7), Schweden (5), Australien (4), Korea (4), Rumänien (4) und den Niederlanden (1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><b>Therapie:</b><br/>100 mg Mepolizumab s.c. + SoC alle 28 Tage</p> <p><b>Vergleichstherapie:</b><br/>Placebo s.c. + SoC alle 28 Tage</p> <p>Insgesamt erhielten die Patient:innen 13 Dosen, die letzte Dosis wurde in Woche 48 verabreicht.</p> <p>SoC besteht aus täglicher INCS-Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>6a</b>         | 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><b><u>Primärer Endpunkt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des endoskopischen NPS in Woche 52 im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung des mittleren VAS-Scores für die nasale Obstruktion in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten NP-Operation bis zu Woche 52</li> <li>• Veränderung des mittleren Symptom-Gesamtscores in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in Woche 52</li> <li>• Anteil der Patient:innen, die SCS für NP bis Woche 52 benötigten</li> <li>• Veränderung des mittleren zusammengesetzten VAS-Scores (Kombination der VAS-Scores für nasale Obstruktion, Nasenausfluss, Schleim im Rachen und Verlust des Geruchssinns) während der 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung des mittleren individuellen VAS-Symptomscores für Verlust des Geruchssinns während der 4 Wochen vor Woche 52</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Die Definition des sekundären Endpunkts „Zeit bis zur ersten NP-Operation“ umfasste operative Eingriffe, die zu einer Inzision und Entfernung von NP-Gewebe aus der Nasenhöhle führten und Eingriffe, die sich auf das Einführen von Instrumenten in die Nasenhöhle beschränken und zu einer Erweiterung der Nasenpassage führen (z.B. Sinuplastie). Nach der Änderung wurden unter dem Endpunkt nur operative Eingriffe, die zu einer Inzision und Entfernung von NP-Gewebe aus der Nasenhöhle führten. Diese Änderung hat sich nach Rücksprache mit den Zulassungsbehörden ergeben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Stichprobengröße basierte auf den koprimären Wirksamkeitsendpunkten „NPS“ und „VAS-Scores für nasale Obstruktion in Woche 52“ sowie dem wichtigsten sekundären Endpunkt „Zeit bis zur ersten NP-Operation“. Eine Studie mit 200 Patient:innen pro Behandlungsgruppe hat schätzungsweise eine Teststärke von über 90% für eine statistische Signifikanz auf dem zweiseitigen 5%-Niveau für beide koprimären Endpunkte und für den wichtigsten sekundären Endpunkt.</li> <li>• Die Fallzahlberechnung für die koprimären Endpunkte basierte auf Analysen der Studie MPP111782:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 27% der Placebo-Patient:innen zeigten eine Verbesserung des NPS um einen Punkt, verglichen mit 52% der Mepolizumab-Patient:innen.</li> <li>○ 39% der Placebo-Patient:innen zeigten bei der nasalen Verstopfung eine Ein-Punkt-Verbesserung des NPS im Vergleich zu 70% der Mepolizumab-Patient:innen.</li> <li>• Für NP-Operationen basierte die 90%-ige Teststärke zur Beobachtung der statistischen Signifikanz auf dem zweiseitigen 5%-Niveau auf einer tatsächlichen Verringerung des Anteils an Patient:innen, die operiert wurden (40% unter Placebo und 25% unter Mepolizumab). In der 6-monatigen Studie MPP111782 unterzogen sich 20% der Placebo-Patient:innen und 9% der Mepolizumab-Patient:innen einer NP-Operation. Es wurde ein größerer Anteil an NP-Operationen in der 12-monatigen Studie erwartet.</li> </ul> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                         | Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                              | Die Patient:innen wurden über ein IRT-System, das RAMOS NG, doppelt-verblindet randomisiert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                     | Der Randomisierungsplan wurde mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt. Die Studie wurde für jedes Land separat randomisiert. Die Patient:innen wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugewiesen. Sobald eine Randomisierungs-Nummer einem/-r Patienten/-in zugewiesen wurde, konnte sie keinem/-r anderen Patienten/-in der Studie mehr zugewiesen werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Die Randomisierungscodes wurden für die finalen Analysen und nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen haben, freigegeben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                          | Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels einer IRT in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Studienmedikation wurde von einem verblindeten Mitglied des Personals am Studienzentrum verabreicht. Die Verblindung der an der Auswertung der Studie beteiligten Personen (Ärzt:innen, Pflegekräfte und Patient:innen) wurde zu jedem Zeitpunkt aufrechterhalten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                         | Die Identität der Interventionen wurde durch die Verwendung von Studienmedikationen, die in Aussehen und Verabreichungsschema identisch waren, verdeckt. Die teilnahmeberechtigten Patient:innen erhielten alle 28 Tage eine Injektion aus einer vorgefüllten Spritze (Mepolizumab s.c. oder Placebo s.c.).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                           | <p>Die Studie wurde für jedes Land separat randomisiert. Die Region wurde als feste Kovariable in das Modell für die Endpunkte aufgenommen.</p> <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der geschätzte primäre Behandlungseffekt war der Vergleich von 100 mg Mepolizumab s.c. + SoC vs. Placebo s.c. + SoC für die koprimären Endpunkte. Der Behandlungseffekt war der Unterschied zwischen Mepolizumab s.c. + SoC und Placebo s.c. + SoC, gemessen an den Mittelwerten der Variablen.</li> <li>Für jeden koprimären Endpunkt wurde der p-Wert anhand des non-parametrischen Wilcoxon-Ranksummentests berechnet. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zur Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95%-KI geschätzt.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zur ersten NP-Operation: Der Behandlungseffekt zwischen Mepolizumab s.c. + SoC und Placebo s.c. + SoC wurde mittels Hazard Ratio geschätzt. Die Zeit bis zur ersten NP-Operation wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</li> <li>Die Analysen für die folgenden sekundären Endpunkte basieren auf einem non-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zur Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95%-KI geschätzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des mittleren Symptom-Gesamtscores in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zur Baseline:</li> </ul> </li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des mittleren zusammengesetzten VAS-Scores (Kombination der VAS-Scores für nasale Obstruktion, Nasenausfluss, Schleim im Rachen und Verlust des Geruchssinns) während der 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zur Baseline.</li> <li>○ Veränderung des mittleren individuellen VAS-Symptom-Scores für Verlust des Geruchssinns während der 4 Wochen vor Woche 52.</li> <li>• Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in Woche 52: Für diesen Endpunkt wurde der p-Wert anhand des non-parametrischen Wilcoxon-Ranksummentests berechnet. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zur Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95%-KI geschätzt.</li> <li>• Anteil der Patient:innen, die SCS für NP bis Woche 52 benötigten: Für diesen Endpunkt wurde eine logistische Regression durchgeführt, um die Anzahl der Patient:innen, die SCS für NP bis Woche 52 benötigten, zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Das Odds Ratio wurde berechnet unter Verwendung der beobachteten Randverteilung der Kovariablen in der Stichprobe.</li> </ul> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | <p>Für jeden koprimären Endpunkt wurde eine separate explorative Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt, die nach Geschlecht, Alter, Rasse, Region, Patient:innen mit Asthma, Analgetikaintoleranz, Anzahl vorheriger NP-Operationen, Eosinophilen im Blut definiert wurden.</p> <p>Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen der fehlenden Daten zu untersuchen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              | Siehe weiter unten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><b>Mepolizumab-Gruppe</b></p> <p>a) n = 207<br/>b) n = 206<br/>c) n = 206</p> <p><b>Kontrollgruppe</b></p> <p>a) n = 207<br/>b) n = 201<br/>c) n = 201</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup>                                                                      | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13b</b>                                                                             | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <b>Mepolizumab-Gruppe (n = 17)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenwunsch: n = 17</li> </ul> <b>Kontrollgruppe (n = 17)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenwunsch: n = 16</li> <li>• Lost to follow-up: n = 1</li> </ul> |
| <b>14</b>                                                                              | Aufnahme/Rekrutierung                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>14a</b>                                                                             | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung                   | Beginn der Studie: 25. Mai 2017 (erste/r Patient:in erste Visite)<br>Ende der Studie: 11. Dezember 2019 (letzte/r Patient:in letzte Visite)<br>Datum des Studienberichts: 22. Juni 2020                                                                       |
| <b>14b</b>                                                                             | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                              | Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                           |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (8) |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                               |

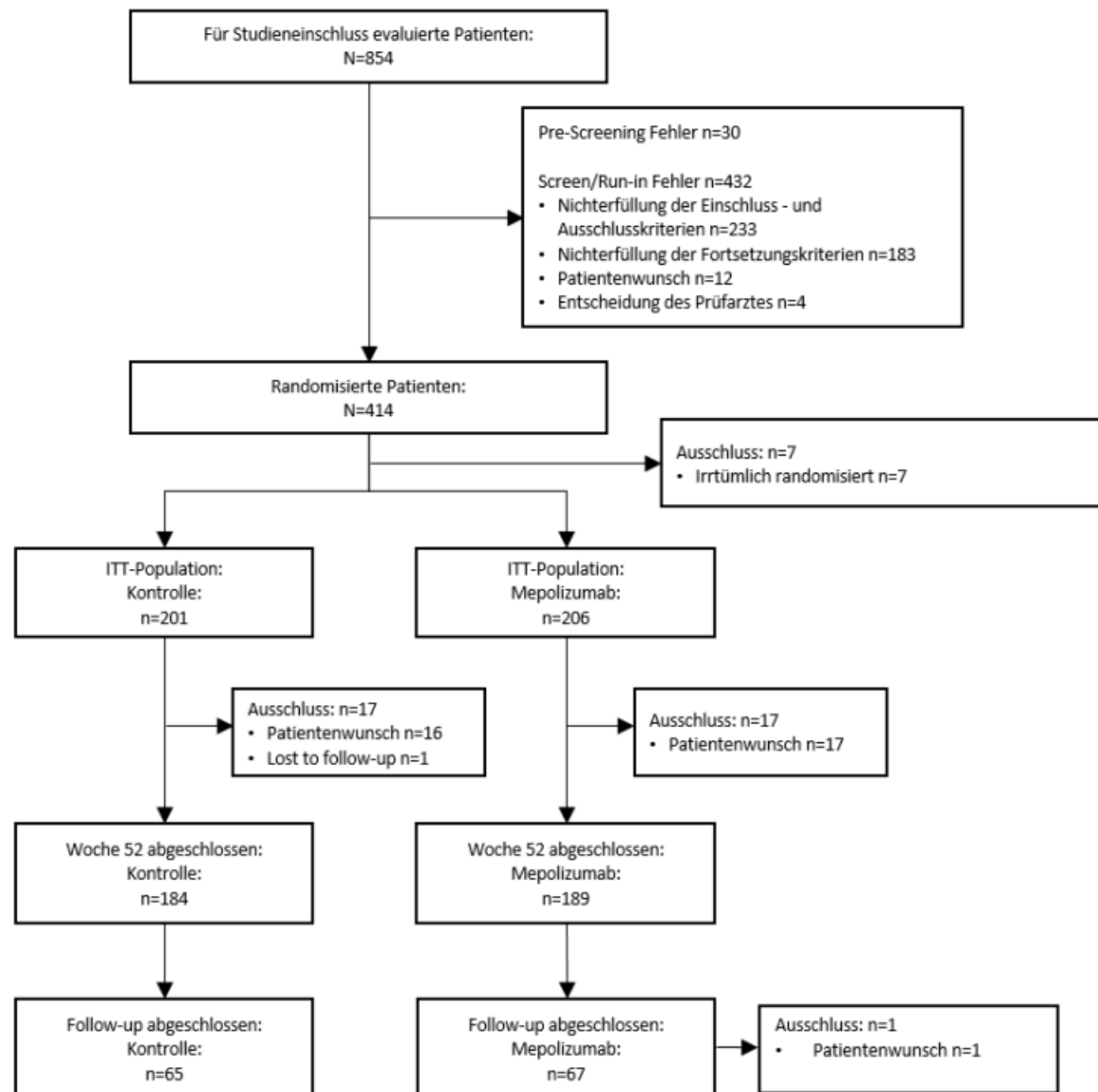


Abbildung 4-41 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SYNAPSE

Quelle: (8)

**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 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WAYPOINT

## Studie: WAYPOINT

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle                                             | Kürzel |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| CSR (7)                                                                 | A      |
| CSP (5)                                                                 | B      |
| SAP (6)                                                                 | C      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |        |

## 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:

A, B, C

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte durch ein IWRS in die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**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      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der die Patient:innen verblindet waren.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der die behandelnden und weiterbehandelnden Personen verblindet waren.

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelt-verblindete, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte durch ein IWRS in die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (China, Japan und ROW), vorangegangene NP-Operationen und komorbides Asthma/AERD/NSAID-ERD verwendet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen und Sponsoren waren aufgrund des doppelt-verblindeten Studiendesigns bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet. Tezepelumab und Placebo waren visuell nicht voneinander zu unterscheiden und wurden als vorgefüllte Einwegspritze zur Verfügung gestellt.

In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie WAYPOINT auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüfarzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung der Mortalität erfolgte doppelt-verblindet als Teil der Nutzendimension Sicherheit. Die Analyse erfolgte für das mSAF mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Patient:innen wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.



**Endpunkt: CRSwNP-Symptomatik (NPSD)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Erhebung der CRSwNP-Symptomatik anhand des NPSD (nasale Kongestion, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum) erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: SNOT-22****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüfer:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Erhebung des SNOT-22 erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindet Studie, bei der Patient:innen, Prüfarzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Die Erhebung der Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie, NP-Operation oder SCS-Therapie) erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: WPAI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Die Erhebung des WPAI erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb der ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: ACQ-5****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelt-verblindet Studie, bei der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Erhebung des ACQ-5 erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS-Komorbiditäten beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Nasenpolypenscore (NPS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Erhebung des NPS erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüfvärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Erhebung des SF-36 erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und die Randomisierung wurde innerhalb des ausgewerteten mFAS beibehalten. Die Analyse erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren.  
Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Personal als Endpunkterheber:innen verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Die Erhebung des Sicherheit erfolgte doppelt-verblindet. Die Analyse erfolgte für das mSAF mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Patient:innen wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.



## Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SYNAPSE

Studie: SYNAPSE

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle                                                          | Kürzel |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V<br>Mepolizumab (Nucala) Modul 4 A. (8) | A      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.              |        |

## 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:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine randomisierte doppelt-verblindet, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**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      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A

---

Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A

---

Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A

---

## 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig**                      ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüffärzt:innen 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.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF. Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt: Nasenpolypenscore (NPS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu NPS wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen der Endpunkte zu NPS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: CRSwNP-Symptomatik (Visuelle Analogskala (VAS))****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die VAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunkts VAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: SNOT-22****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SNOT-22 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen der Endpunkte zu SNOT-22 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt: Notfalltherapie (NP-Operation)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu NP-Operation wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen Endpunkte zu NP-Operation ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---



**Endpunkt: Notfalltherapie (SCS-Therapie)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SCS-Therapie wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen Endpunkte zu SCS-Therapie 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:

A

---

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der WPAI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT. Für die Analyse des Endpunkts WPAI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt: ACQ-5****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu ACQ-5 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen Endpunkte zu ACQ-5 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt: SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SF-36 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis des ITT. Für die Analysen Endpunkte zu SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Prüfärzt:innen und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie SYNAPSE handelte es sich um eine doppelt-verblindete, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzt:innen verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschten Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF. Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

#### **Anhang 4-G: Liste der separaten Anhänge**

Ergänzend zu Abschnitt 4.3.2.1 – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien:

- Anhang 4-G: Ergänzende Ergebnisse – Studie WAYPOINT und ITC