

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	47
4.2.5.3 Metaanalysen	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	108
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	109
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache – RCT	114

4.3.1.3.1.2	Morbidität: COPD-Exazerbationen – RCT	121
4.3.1.3.1.3	Morbidität: CAT – RCT	155
4.3.1.3.1.4	Morbidität: EQ-5D-VAS – RCT	167
4.3.1.3.1.5	Morbidität: E-RS:COPD – RCT	180
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C – RCT	187
4.3.1.3.1.7	Sicherheit: UE – RCT	200
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	260
4.3.2	Weitere Unterlagen	263
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	263
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	263
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	264
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	264
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	265
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	268
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	269
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	270
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	271
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	272
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	274
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	274
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	275
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	276
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	277
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	277
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	279
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	290
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	291
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	291
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	291
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	291
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	292
4.6	Referenzliste	294
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		299
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		304
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)		307

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	310
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	320
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	410

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Metaanalyse aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-12: Studien- und Behandlungsdauern der RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“	114
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-18: Ergebnisse der Metaanalyse für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Morbidität: COPD-Exazerbationen“	121
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: COPD-Exazerbationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Morbidity: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-24: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidity: CAT“	155
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: CAT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidity: EQ-5D-VAS“	167
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidity: E-RS:COPD“	180
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: E-RS:COPD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Anteil der Responder beim E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ ..	187
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Metaanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Metaanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Sicherheit: UE“	200
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit: UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit: häufige SUE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: häufige SUE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit: UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit: schwerwiegende UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: schwerwiegende UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-69 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	261
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	261
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	264
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	265

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	265
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	266
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	267
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	269
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	270
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	271
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	271
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	274
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	275
Tabelle 4-82: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC	281
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	290
Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	301
Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT	302
Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT	303
Tabelle 4-87: Suchstrategie in ClinicalTrials.gov nach RCT	304
Tabelle 4-88: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT	305
Tabelle 4-89: Suchstrategie in CTIS nach RCT	305
Tabelle 4-90: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT	306
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METREX.....	321
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METREO.....	349
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MATINEE	375
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METREX (MEA117106).....	411
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METREO (MEA117113).....	422
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MATINEE (208657)	433

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-2: Forest-Plot für den Endpunkt „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	119
Abbildung 4-3: Forest-Plot für den Endpunkt „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR].....	120
Abbildung 4-4: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis]	128
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-9: Forest Plot für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis].....	138
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis]	148
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	151
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-21: Forest-Plot Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	161
Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR].....	162
Abbildung 4-24: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 4-25: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung 4-26: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	174

Abbildung 4-27: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]	175
Abbildung 4-28: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-29: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Abbildung 4-30: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	193
Abbildung 4-31: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR].	194
Abbildung 4-32: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Abbildung 4-33: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 4-34: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE – Therapieabbruch aufgrund UE“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	207
Abbildung 4-35: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE – Therapieabbruch aufgrund UE“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR].	208
Abbildung 4-36: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT – PT: Oropharyngealer Schmerz“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	226
Abbildung 4-37: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT – PT: Oropharyngealer Schmerz“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR].	227
Abbildung 4-38: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: UESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	249
Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: UESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]	250
Abbildung 4-40: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: SUESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]	258

Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: SUESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]	259
Abbildung 4-42 (Anhang): <i>Flow-Chart</i> gemäß CONSORT für die Studie METREX.....	348
Abbildung 4-43 (Anhang): <i>Flow-Chart</i> gemäß CONSORT für die Studie METREO.....	374
Abbildung 4-44 (Anhang): <i>Flow-Chart</i> gemäß CONSORT für die Studie MATINEE	409

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
Cochrane	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CVT	Zerebrale venöse Thrombose (<i>Cerebral Venous Thrombosis</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions 5 Level</i>
E-RS: COPD	<i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf

	Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen (Synonym: Einsekundenkapazität)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCSP	<i>Global Clinical Safety and Pharmacovigilance</i>
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta2-Agonisten (<i>Long-Acting Beta2-Agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonists</i>)
LS Mean	<i>Least Square Mean</i>
LS MWD	Adjustierte Mittelwertdifferenz
Max	Maximum
MAR	<i>Missing at Random</i>
MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)

Min	Minimum
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
mMRC	<i>(Modified) Medical Research Council</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (<i>Not Calculable</i>)
NE	Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	<i>Odds Ratio</i>
P _{Ereignis}	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Pubmed	<i>Public Medicine</i>
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Relatives Risiko (<i>Relative Risk</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>)
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	<i>St. George's Respiratory Questionnaire for COPD</i>
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i> der WHO
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab (Nucala®) als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist, dargestellt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt festgelegt [1]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Da Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht über eine Marktzulassung verfügte und Roflumilast entsprechend der Ausführungen in Modul 3 aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils und häufigen Therapieabbrüchen auch in den Phase-III-Studien zu Mepolizumab nur sehr selten angewendet wurde, ist auf Basis der Studienlage kein direkter Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT möglich (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab erfolgt somit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCTs) gegenüber dem zur Studiendurchführung aktuellen medizinischen Versorgungsstandard (*Standard of Care*, SoC) einer alleinigen Dreifachtherapie plus Placebo. Das Ausmaß des Behandlungseffekts von Mepolizumab + SoC

gegenüber Placebo + SoC wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestimmt. Ergänzend wird in Abschnitt 4.4 ein indirekter Vergleich zur Einschätzung der Wirksamkeit von Mepolizumab + SoC gegenüber Dupilumab + SoC dargestellt.

Datenquellen

Der Evidenzkörper von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, beruht auf den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657).

Die Patientenpopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) umfassten erwachsene Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, bei denen trotz optimierter Erhaltungstherapie weiterhin Exazerbationen auftraten. Im vorliegenden Dossier wird für eine erhöhte Anzahl an Bluteosinophilen der Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/ μl (eosinophiler Phänotyp) herangezogen, welcher vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab als adäquat für das vorliegende Anwendungsgebiet eingestuft wurde [2]. Dieser Schwellenwert liegt darin begründet, dass sowohl in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) als auch in der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)-Leitlinie für Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl ein gesteigertes Risiko für Exazerbationen und ein möglicherweise besseres Therapieansprechen auf ICS festgestellt wird [3, 4]. In die Studie METREX (MEA117106) wurden Patienten unabhängig von ihrem Bluteosinophilen-Wert eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie METREO (MEA117113) mussten die Patienten Bluteosinophile von ≥ 300 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Screening oder ≥ 150 Zellen/ μl bei Visite 1 aufweisen. In der Studie MATINEE (208657) musste für Bluteosinophile ein Wert von ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening und ein Wert von ≥ 150 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Screening vorliegen. Für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen werden nur Patienten mit einem Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening berücksichtigt.

In den Phase-III-Studien erhielten die Patienten 100 mg Mepolizumab subkutan (s. c.) alle 4 Wochen (Q4W) zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Diese umfasste entsprechend dem SoC bis auf wenige Ausnahmen eine inhalative Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS, sodass die Patienten gesamthaft für die Analysen in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt werden. Zudem gab es in der Studie METREO (MEA117113) einen zweiten Interventionsarm mit 300 mg Mepolizumab s. c. Q4W, welcher aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt wird. Im Vergleichsarm wurden die Patienten mit Placebo + SoC behandelt.

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mepolizumab im Vergleich zur zVT durchgeführt. Dazu wurden die Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) und *Excerpta Medica Database* (EMBASE) herangezogen sowie die Studienregister *ClinicalTrials.gov*, *European Union Clinical Trials Registry* (EU-CTR), *Clinical Trials Information System* (CTIS) und *International Clinical Trials Registry der World Health Organization* (WHO-ICTRP). Es wurde keine Studie identifiziert, in der Mepolizumab direkt mit der vom G-BA bestimmten zVT verglichen wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer die Identifizierung der verfügbaren Evidenz erfolgte, sind in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 aufgeführt und erläutert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise werden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der Modulvorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die drei RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie auf Endpunktebene für sämtliche erhobenen patientenrelevanten Endpunkte als „niedrig“ eingestuft.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der für das Anwendungsgebiet relevanten Population werden die demografischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patienten in den nutzenbewertungsrelevanten Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Die Methodik der Analysen in den nutzenbewertungsrelevanten Studien wird endpunkt-spezifisch in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit von Mepolizumab + SoC werden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der VerfO des G-BA dargestellt und in Abschnitt 4.4 deren Aussagekraft beurteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, wurde hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von der Europäischen Arzneimittel-Agentur

(*European Medicines Agency, EMA*) festgestellt und bestätigt. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Phase-III-Studien für das zu bewertende Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT liegen keine RCTs vor. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass Dupilumab erst seit Juni 2024 in der Indikation COPD zugelassen ist und erst in Quartal I 2025 in die zVT aufgenommen wurde. Vor der Marktzulassung von Dupilumab in der Indikation COPD – und damit zum Zeitpunkt der Durchführung des klinischen Studienprogramms von Mepolizumab bei COPD-Patienten – galt eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS für die meisten betroffenen Patienten als Therapiestandard. Roflumilast, ein weiterer Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT, wird insbesondere aufgrund seines ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen [5-10] in der Routineversorgung nur sehr zurückhaltend eingesetzt, weshalb es auch in den klinischen Studien kaum zur Anwendung kam.

Da im vorliegenden Dossier kein Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zVT möglich ist, werden als bestverfügbare Evidenz die randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) dargestellt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie untersucht wurden. Diese klinischen Studien werden gemäß der Evidenzklassifizierung in der Verfahrensordnung des G-BA als Evidenzstufe 1b eingeordnet. Darüber hinaus erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657), wodurch die Evidenzstufe 1a erreicht wird.

Zur Bewertung des Behandlungseffekts von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die für die Bewertung des Behandlungseffekts relevanten Ergebnisse sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und *Preferred Term* (PT), SUE nach SOC und PT, UE von speziellem Interesse (UESI) und schwerwiegenden UESI (SUESI) dargestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
Mortalität			
Todesfälle jeglicher Ursache	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,39; 1,59] RR ^c : 0,79 [0,39; 1,59]; p=0,509 ARR: -0,01 [-0,02; 0,01]	Kein Vorteil
Morbidität			
COPD-Exazerbationen			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen	METREX	Ratenverhältnis ^d : 0,68 [0,50; 0,92]; p=0,013	Geringer Vorteil
	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,011	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,68; 0,91]; p=0,002	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ^g	METREX	HR ^e : 0,50 [0,34; 0,72]; p<0,001	Erheblicher Vorteil
	MATINEE	HR ^e : 0,77 [0,64; 0,93]; p=0,009	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,72 [0,62; 0,85]; p<0,001	Beträchtlicher Vorteil
Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,65 [0,43; 0,96]; p=0,032	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,71 [0,51; 0,98]; p=0,038	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,74 [0,56; 0,98]; p=0,037	Geringer Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,75 [0,52; 1,07]; p=0,113	Kein Vorteil
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,73 [0,53; 1,01]; p=0,055	Kein Vorteil
CAT			
Anteil der Responder beim CAT	METREO	OR ^f : 0,30 [0,13; 0,74] RR ^g : 0,40 [0,18; 0,88]; p=0,024 ARR: -0,17 [-0,58; 0,25]	Beträchtlicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,87 [0,65; 1,16] RR ^g : 0,92 [0,72; 1,16]; p=0,458 ARR: -0,02 [-0,18; 0,13]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im CAT	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-0,99; 0,58]; p=0,610 Hedges' g ⁱ : -0,03 [-0,16; 0,09]	Kein Vorteil
EQ-5D-VAS			
Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,81 [0,59; 1,10] RR ^g : 0,87 [0,68; 1,13]; p=0,296 ARR: -0,04 [-0,20; 0,12]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : 1,9 [-0,17; 3,97]; p=0,073 Hedges' g ⁱ : 0,12 [-0,01; 0,25]	Kein Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
E-RS: COPD ^j			
Anteil der Responder beim E-RS:COPD	MATINEE	OR ^f : 0,92 [0,61; 1,38] RR ^g : 0,93 [0,66; 1,32]; p=0,689 ARR: -0,01 [-0,20; 0,18]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD	MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-1,01; 0,54]; p=0,555 Hedges' g ⁱ : -0,05 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C			
Anteil der Responder beim SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,75 [0,56; 1,01] RR ^g : 0,81 [0,63; 1,05]; p=0,117 ARR: -0,04 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -2,2 [-4,19; -0,30]; p=0,024 Hedges' g ⁱ : -0,15 [-0,27; -0,02]	Kein Vorteil
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,95 [0,72; 1,26] RR ^c : 0,99 [0,87; 1,13]; p=0,874 ARR: -0,01 [-0,11; 0,09]	Kein Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
SUE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,60; 1,01] RR ^c : 0,83 [0,66; 1,04]; p=0,111 ARR: -0,05 [-0,11; 0,01]	Kein Vorteil
Therapieabbruch aufgrund UE	METREO	OR ^k : 0,07 [0,01; 0,54] RR ^k : 0,08 [0,01; 0,60]; p=0,001 ^l ARR ^k : -0,14 [-0,22; -0,06]	Erheblicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,42 [0,23; 0,78] RR ^c : 0,44 [0,24; 0,80]; p=0,008 ARR: -0,03 [-0,05; 0,00]	Beträchtlicher Vorteil
Häufige UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt	METREO	OR ^k : 2,75 [1,17; 6,46] RR ^k : 2,33 [1,13; 4,82]; p=0,024 ^l ARR ^k : 0,14 [0,03; 0,25]	Nachteil
PT: Kopfschmerzen	METREO	OR ^k : 3,62 [1,25; 10,46] RR ^k : 3,14 [1,20; 8,27]; p=0,016 ^l ARR ^k : 0,12 [0,03; 0,22]	Nachteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt ^{fm}	METREO	OR ^k : 2,69 [1,25; 5,81] RR ^k : 2,18 [1,18; 4,06]; p=0,015 ^l ARR ^k : 0,16 [0,04; 0,29]	Nachteil
PT: Oropharyngealer Schmerz	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 3,10 [1,29; 7,42] RR ^c : 2,98 [1,26; 7,06]; p=0,013 ARR: 0,02 [0,00; 0,04]	Nachteil
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
PT: Harnwegsinfektion	MATINEE	OR ^k : 2,63 [1,09; 6,37] RR ^k : 2,56 [1,08; 6,06]; p=0,040 ^l ARR ^k : 0,03 [0,00; 0,05]	Nachteil
UESI/ SUESI			
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	MATINEE	OR ^k : 0,39 [0,15; 1,01] RR ^k : 0,40 [0,16; 1,02]; p=0,049 ^l ARR ^k : -0,02 [-0,04; 0,00]	Kein Vorteil
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,35 [0,13; 0,88] RR ^c : 0,35 [0,14; 0,90]; p=0,029 ARR: NE	Geringer Vorteil

Die Analyse wurde auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, die alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Endpunkte „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Sicherheit: UE“ wurden für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Für die PROs wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-)Behandlungsphasen berücksichtigt. Für die Endpunkte „Morbidität: COPD-Exazerbationen“ wurden zusätzlich die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Studie MATINEE (208657) herangezogen.

a: Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach SOC und PT, SUE nach SOC und PT, UESI und SUESI dargestellt.

b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [b].

d: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Als *Offset*-Variable wurde die Log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend (*Missing at Random*, MAR) betrachtet.

e: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random*; *Non-informative Censoring*) betrachtet.

f: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

g: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [f].

h: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für Visite*Baseline und Visite*Studienarm. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

i: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten.

j: Der E-RS:COPD wurde nur in der Studie MATINEE (208657) erhoben.

k: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen

l: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests.

m: Basierend auf einer Analyse der UE unter Ausschluss der krankheitsbezogenen Ereignisse „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ und „Chronische Bronchitis“.

Hinweis: OR <1, RR<1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Behandlungseffekt von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Auf Basis der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der metaanalytischen Zusammenfassung dieser drei RCTs kann in mehreren Morbiditätsendpunkten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsvorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC für erwachsene Patienten mit unkontrollierter COPD und einem eosinophilen Phänotyp gezeigt werden. Die Behandlung mit Mepolizumab + SoC ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo + SoC deutliche Verringerung der Krankheitslast. Dieser Vorteil basiert zum einen auf einem statistisch signifikanten Vorteil von **geringem Ausmaß** hinsichtlich der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen in der Metaanalyse (0,98 vs. 1,25; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,79 [0,68; 0,91]; $p = 0,002$). Zum anderen zeigt sich in der Metaanalyse für die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ein statistisch signifikanter Vorteil von **beträchtlichem Ausmaß** (HR [95%-KI]: 0,72 [0,62; 0,85]; $p < 0,001$). Beide Endpunkte werden als schwerwiegende Symptomatik eingestuft, sodass eine Verbesserung in diesen klinisch- und patientenrelevanten Endpunkten von besonderer Bedeutung ist und mit einer unmittelbaren Verbesserung des Gesundheitszustands einhergeht. Auch hinsichtlich der annualisierten Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme/ oder eine Hospitalisierung erforderten sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von **geringem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC. Die Reduktion von Hospitalisierungen ist von hoher Bedeutung für die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten und trägt langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem bei.

Der beträchtliche Vorteil von Mepolizumab + SoC in der Endpunktkategorie Morbidität geht mit einem Vorteil in der Endpunktkategorie Sicherheit einher. In der Studie METREO (MEA117113) sowie in der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + SoC bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Dieser Vorteil ist in METREO (MEA117113) von **erheblichem Ausmaß** und in der Metaanalyse von **beträchtlichem Ausmaß**. Darüber hinaus zeigt die Betrachtung der UESI/SUESI einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Hinblick auf das Auftreten von schwerwiegenden ischämischen Ereignissen, welcher in der Metaanalyse von **geringem Ausmaß** ist. Hinsichtlich der vereinzeltten Nachteile in den UE nach PT ist hervorzuheben, dass sich diese nicht in den Gesamtraten von UE widerspiegeln. Insgesamt waren die UE in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) überwiegend leicht bis moderat, klinisch gut handhabbar und bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab. Mit Blick auf die Sicherheit von Mepolizumab zeigt sich, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegen.

In der Gesamtschau ergibt sich aus dem beträchtlichen Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität und dem Vorteil in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **signifikanter Behandlungsvorteil von beträchtlichem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Indirekter Vergleich von Mepolizumab + SoC mit Dupilumab + SoC

Zur Behandlung von Patienten mit unkontrollierter COPD, die durch eine erhöhte Bluteosinophilenzahl gekennzeichnet ist, erfolgte nahezu zeitgleich zur Durchführung der Studie MATINEE (208657) auch die Durchführung der pivotalen Dupilumab-Studien BOREAS (NCT03930732 [11]) und NOTUS (NCT04456673 [12]). Da ein direkter Vergleich dieser beiden Therapieoptionen aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt fehlenden Marktzulassung von Dupilumab nicht möglich war, wurde ergänzend ein indirekter Vergleich durchgeführt, um die Evidenzbasis zu erweitern. Dieser basiert auf den patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie auf den publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS. Übereinstimmend mit dem Therapiestandard im Zeitraum der Studiendurchführung dient Placebo + SoC als Brückenkompator. Aus dem indirekten Vergleich geht hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern [13].

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Mepolizumab

Als chronische, progressive Lungenerkrankung ist die COPD für die betroffenen Patienten eine enorme Belastung und führt zu einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand. Insbesondere die bei unkontrollierter COPD häufig auftretenden Exazerbationen sowie Hospitalisierungen sind mit einer hohen Sterblichkeit in den Folgejahren verbunden, wobei das Sterberisiko mit zunehmender Anzahl und Schwere der Exazerbationen weiter ansteigt. Mepolizumab reduziert die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation, indem es als erster Wirkstoff die Bioaktivität des für die COPD hochrelevanten IL-5 hemmt, sodass in der Folge mittelschwere oder schwere Exazerbationen seltener auftreten und später einsetzen. Auch Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen werden durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert, was sich positiv auf die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten auswirkt sowie langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystems beiträgt [14].

Darüber hinaus bestätigen die klinischen Studien auch für Patienten mit unkontrollierter COPD das aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab mit sehr guter Verträglichkeit. Dies grenzt Mepolizumab deutlich von dem mit schweren Nebenwirkungen assoziierten Roflumilast ab. Zudem ist die Anwendung von Mepolizumab in Abgrenzung zu Roflumilast nicht auf COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis beschränkt, sodass auch COPD-Patienten mit Lungenemphysem oder COPD-Patienten ohne ermittelten Phänotyp von einer Behandlung profitieren [15, 16].

Im indirekten Vergleich erweisen sich Dupilumab und Mepolizumab als gleichermaßen wirksam [13]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Mepolizumab im Gegensatz zum

zweiwöchentlichen Rhythmus von Dupilumab nur alle vier Wochen als subkutane Injektion durch den Patienten selbst verabreicht werden muss [16]. Dies könnte insbesondere vor dem Hintergrund einer Langzeittherapie einen erheblichen Mehrwehrt für die betroffenen Patienten bieten und die Therapieadhärenz verbessern.

Abschließend ist somit festzuhalten, dass mit Mepolizumab für erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, eine weitere wirksame und sichere Therapieoption verfügbar ist, die dazu beiträgt den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet zu decken. Der besondere Stellenwert von Mepolizumab wird durch die Aufnahme als Therapieempfehlung in der GOLD-Leitlinie für Patienten mit mindestens zwei moderaten Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation trotz Dreifachtherapie und Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l bekräftigt [3].

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab (Nucala®) als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet

ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, dargestellt.

Die zVT wurde durch den G-BA wie folgt festgelegt [1]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Damit ist auf Basis der zulassungsrelevanten Studien kein Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zVT möglich (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Das Studienprogramm zu Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten mit unkontrollierter COPD und Typ-2-Inflammation, die trotz inhalativer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen. In den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde die Wirkung von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS auf die Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen untersucht. Roflumilast war zwar eine Therapieoption als Add-On zur Dreifachtherapie, wurde jedoch entsprechend der Ausführung zur Versorgungssituation in Modul 3 auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten angewendet, sodass keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen Mepolizumab und Roflumilast dargestellt werden können. Darüber hinaus war Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen, weshalb der Wirkstoff nicht als Therapieoption zur Verfügung stand. Die Phase-III-Studien ermöglichen somit primär einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber einer alleinigen Dreifachtherapie plus Placebo, welche vor der Marktzulassung von Dupilumab für den Großteil der betroffenen Patienten den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellte. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Studie MATINEE (208657) in nahezu demselben Zeitraum durchgeführt wurde, wie die Studien BOREAS (NCT03930732 [11]) und NOTUS (NCT04456673 [12]), in denen der Wirkstoff Dupilumab ebenfalls nur mit einer Dreifachtherapie verglichen wurde. Nach Auffassung von GSK liefern die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) somit gleichermaßen wertvolle Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab, was sich in der Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die EMA widerspiegelt.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Phase-III-Studien für den Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber einer alleinigen Dreifachtherapie plus Placebo auf Basis der Studienpopulationen mit Bluteosinophilen ≥ 300 Zellen/ μ l ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Um zu prüfen, ob noch weitere Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung steht, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen

Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Patientenpopulation

Mepolizumab (Nucala®) ist gemäß Fachinformation angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist [16].

Die Patientenpopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) umfassten erwachsene Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, bei denen trotz optimierter Erhaltungstherapie weiterhin Exazerbationen auftraten. Im vorliegenden Dossier wird für eine erhöhte Anzahl an Bluteosinophilen der Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/ μl herangezogen, welcher vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab als adäquat für das vorliegende Anwendungsgebiet eingestuft wurde [2]. Dieser Schwellenwert liegt darin begründet, dass sowohl in der NVL als auch in der GOLD-Leitlinie für Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl ein gesteigertes Risiko für Exazerbationen und ein möglicherweise besseres Therapieansprechen auf ICS festgestellt wird [3, 4]. In die Studie METREX (MEA117106) wurden Patienten unabhängig von ihrem Bluteosinophilen-Wert eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie METREO (MEA117113) mussten die Patienten Bluteosinophile von ≥ 300 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Screening oder ≥ 150 Zellen/ μl bei Visite 1 aufweisen. In der Studie MATINEE (208657) betrug der Schwellenwert für Bluteosinophile ≥ 150 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1, wobei beim Screening ein Wert von ≥ 300 Zellen/ μl vorliegen musste. Für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen werden nur Patienten mit einem Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening berücksichtigt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W als Add-On zu einer inhalativen Dreifachtherapie für die Erhaltungstherapie.

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhielten die Patienten 100 mg Mepolizumab s. c. Q4W zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Diese umfasste bis auf wenige Ausnahmen eine inhalative Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS, sodass die Patienten gesamthaft für die Analysen in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt werden. Zudem gab es in der Studie METREO (MEA117113) einen zweiten Interventionsarm mit 300 mg Mepolizumab s. c. Q4W, welcher aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt wird.

Vergleichstherapie

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 12. März 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-325) die folgende zVT bestimmt [1]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhielten die Patienten Placebo s. c. Q4W (identische Trägerlösung zu Mepolizumab) zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie.

Endpunkte

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte werden von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft und wurden in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhoben:

Mortalität

- Todesfälle jeglicher Ursache (erhoben im Rahmen der Sicherheit)

Morbidität

- COPD-Exazerbationen
 - Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen
 - Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation
 - Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern
 - Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert
 - Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen
 - Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
 - Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert werden mussten (dargestellt in Anhang 4-G)
 - Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aus beliebigen Gründen hospitalisiert werden mussten (dargestellt in Anhang 4-G)
- Anteil der Responder beim *COPD Assessment Test* (CAT)
- Veränderung gegenüber Baseline im CAT
- Anteil der Responder bei der visuellen Analogskala (VAS) des *European Quality of Life - 5 Dimensions* (EQ-5D)
- Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS

- Anteil der Responder beim *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD* (E-RS: COPD) (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Atemlosigkeit-Score; Brust Symptome-Score; Husten und Sputum-Score)
- Veränderung gegenüber Baseline im E-RS: COPD (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Husten und Sputum-Score)
- *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S; ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Patient Global Impression of Change* (PGI-C; ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Subject Global Rating of Activity Limitation* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Subject Global Rating of Activity Change* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Subject Rated Response to Therapy* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Anteil der Responder beim *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD* (SGRQ-C)
- Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score, Symptomscore)

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
 - UE jeglichen Schweregrads
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Häufige UE; Auswertungen nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA):
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- Unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI):
 - UESI jeglichen Schweregrads
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SUESI)

Studientyp

Für die Beantwortung der Fragestellung werden vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf RCTs herangezogen, da diese gemäß VerfO des G-BA die höchste Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib) für klinische Studien besitzen [17].

Bei den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) handelt es sich RCTs der Evidenzstufe Ib. Auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen metaanalytischen Zusammenfassung der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) ergibt sich insgesamt die Evidenzstufe Ia.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation von Studien, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung relevant sind, wurden die in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Der Einschluss von Studien fand ausschließlich statt, wenn alle Einschlusskriterien, jedoch kein Ausschlusskriterium erfüllt wurde.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist	E1	Patientenpopulation abweichend zu E1	A1
Intervention	Mepolizumab 100 mg Q4W zusammen mit einer optimierten Hintergrundtherapie, bestehend aus LABA und LAMA und ICS	E2	Intervention abweichend zu E2	A2
Vergleichstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von • LABA und LAMA und ICS und Dupilumab • LABA und LAMA und ICS und Roflumilast	E3	Vergleichstherapie abweichend zu E3	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden Ergebnisse berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen werden berichtet	A4
Studientyp	Randomisiert kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	E6	<24 Wochen	A6
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen	E7	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen	A7
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E8	Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A8
Publikationssprache	Volltexte in englischer oder deutscher Sprache verfügbar	E9	Volltexte in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch verfügbar	A9
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründung für die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien:***Patientenpopulation***

Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels laut Fachinformationen, die für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant ist [16].

Wenn bei der Selektion der Suchtreffer in einer Studie neben der Zielpopulation auch weitere Teilpopulationen untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Allerdings muss die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

Intervention

Die Anwendung von Mepolizumab erfolgt gemäß Fachinformationen s.c. in einer Dosierung von 100 mg alle 4 Wochen (Q4W) [16].

Vergleichstherapie

Der G-BA definierte als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Dieser Festlegung wird gefolgt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit [17].

Studientyp

RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs werden gemäß Evidenzklassifizierung § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der G-BA VerfO der höchste Evidenzgrad im Rahmen von Therapiestudien zugeordnet [17].

Studiendauer

Da es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Mindestdauer der Studien von 24 Wochen vorausgesetzt.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten. Dies betrifft unter anderem Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenzberichte, Abstracts und Errata.

Publikationssprache

Entsprechend den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V können dem Dossier Dokumente in englischer oder deutscher Sprache beigelegt werden.

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mepolizumab im Vergleich zur zVT wird in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane und EMBASE durchgeführt.

Für die Suche in MEDLINE wird die Suchoberfläche *Public Medicine* (PubMed) und für die Suche in Cochrane die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlags genutzt. Für EMBASE wird die Suche über Ovid erfolgen.

Die Suche in den bibliografischen Datenbanken wird mittels einer individuell angepassten Suchstrategie unter Verwendung spezifischer Thesauri und Synonyme für den Wirkstoff sowie Einschränkung auf das Anwendungsgebiet von Mepolizumab durchgeführt. Zusätzlich wird für die Suche in EMBASE und MEDLINE der RCT-Filter nach Wong genutzt [18]. Weitere Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, werden nicht erfolgen. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dargestellt.

Zur Identifikation der für die Nutzenbewertung relevanten RCT, werden die Suchtreffer anhand der in Tabelle 4-2 dargestellten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über

die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienresultatdatenbanken 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen einer Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken werden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zVT identifiziert. Die Studiensuche wird in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, EU-CTR, CTIS und WHO-ICTRP durchgeführt.

Für jedes Studienregister wird eine an die jeweilige Syntax angepasste individuelle Suchstrategie entwickelt. Diese beinhaltet den Wirkstoffnamen einschließlich der zugehörigen Synonyme sowie eine Einschränkung auf das zu bewertende Anwendungsgebiet. Generelle Einschränkungen, z. B. hinsichtlich des Studientyps oder des Zeitraums wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B separat und detailliert dargestellt.

Zur Identifikation der für die Nutzenbewertung relevanten RCT, werden die Suchtreffer anhand der in Tabelle 4-2 dargestellten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die ausgeschlossenen Studienregistereinträge sind in Anhang 4-D aufgeführt. Die Ergebnisse der systematischen Suche in den Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Nach Selektion der Suchtreffer und Identifikation der relevanten Studien wird zusätzlich das *Clinical Data* Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/login>) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce; <https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/node.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wird im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um zu gewährleisten, dass alle vorliegenden Informationen zu den bereits identifizierten und im Anwendungsgebiet relevanten Studien berücksichtigt werden. Sofern verfügbar, wurde die EUCT-Nummer, die NCT-Nummer sowie die interne Nummer des Prüfplans und weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Studienregistern und -publikationen genannten Studienbezeichnungen als Suchbegriffe verwendet.

¹ 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

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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Identifizierte Suchtreffer, die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden zunächst um Duplikate bereinigt und anschließend anhand der jeweiligen Titel und Abstracts hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (vgl. Tabelle 4-2). Die anhand des Titels und Abstracts nicht ausgeschlossenen Suchtreffer werden im darauffolgenden Schritt anhand des Volltexts hinsichtlich der Selektionskriterien bewertet. Im Anhang 4-C werden die auf Grundlage des Volltexts ausgeschlossenen Suchtreffer einschließlich der jeweiligen Ausschlussgründe dargestellt. Sofern alle der genannten Einschlusskriterien von einem Suchtreffer erfüllt werden, wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5).

Studienregistereinträge, die im Rahmen der systematischen Suche in den genannten Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert werden, werden nicht um Duplikate bereinigt und basierend auf dem vollständigen Registereintrag anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Tabelle 4-2). Die auf Grundlage des Volltexts gesichteten und ausgeschlossenen Studienregistereinträge werden unter Angabe des entsprechenden Ausschlussgründe im Anhang 4-D dokumentiert. Sofern alle der genannten Einschlusskriterien von einem Suchtreffer erfüllt werden, wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5).

Der gesamte Selektionsprozess, sowohl betreffend der systematischen bibliografischen Literaturrecherche als auch der systematischen Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken, wird jeweils durch zwei voneinander unabhängige Reviewer stattfinden. Bei Diskrepanzen in der Bewertung der Suchtreffer wird mittels Diskussion ein Konsens erreicht.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgt gemäß den Anforderungen des G-BA und des IQWiG. Dazu wird das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Grundlage für die Bewertung bildet die Checkliste in Anhang 4-F. Für die Bewertung der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) werden die zur Verfügung stehenden Informationen aus den statistischen Analyseplänen (*Statistical Analysis Plans*, SAPs), den klinischen Studienprotokollen (*Clinical Study Protocols*, CSPs) sowie den klinischen Studienberichten (*Clinical Study Reports*, CSRs) genutzt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene werden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des behandelnden Studienpersonals
- Ergebnissteste
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT-)Prinzips
- Ergebnissteste
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Sofern auf Studienebene das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Hingegen wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ verändern könnten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik der für die Beantwortung der Fragestellung relevanten RCTs werden anhand der zur Verfügung stehenden Informationen extrahiert. Für die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) liegen die SAPs, die CSPs sowie die CSRs vor. Die extrahierten Informationen der RCTs sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und gemäß den Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E aufgeführt. Der Patientenfluss wird dort gemäß *CONSORT-Flow-Chart* dargestellt.

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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.

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 (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Für Patientencharakteristika werden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale werden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Folgende Patientencharakteristika werden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patienten der ergänzend dargestellten Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Körpergröße
- Körpergewicht
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Ethnie

- Ethnizität

Krankheitscharakteristika

- COPD-Erkrankungsdauer
- Schweregrad der Atemwegseinschränkung
- Kardiovaskuläre Komorbidität
- Andere Komorbiditäten
- (*Modified*) *Medical Research Council* (mMRC)-Score beim Screening
- Frühere Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (*Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD)
- Bluteosinophilen-Wert beim Screening
- Symptome einer chronischen Bronchitis

Exazerbationshistorie

- Anzahl von mittelschweren oder schweren Exazerbationen
- Anzahl von mittelschweren Exazerbationen
- Anzahl von schweren Exazerbationen
- Anzahl von Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden, aber kein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder keine Hospitalisierung erforderten
- Anzahl von Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme, aber keine Hospitalisierung erforderten
- Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der allgemeinen Station ohne Intensivpflege erforderten
- Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der Intensivstation erforderten
- Historische Ursachen für das Auftreten von Exazerbationen

Raucherstatus und Historie

- Raucherstatus beim Screening
- Rauchdosis (Packungsjahre)

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, die „Verkürzung der Krankheitsdauer“, die „Verlängerung des Überlebens“, die „Verringerung von Nebenwirkungen“ sowie die „Verbesserung der Lebensqualität“ [19]. Im vorliegenden Dossier werden zu diesen Effekten patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berichtet.

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte werden von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft und wurden in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhoben:

Mortalität

- Todesfälle jeglicher Ursache (erhoben im Rahmen der Sicherheit)

Morbidität

- COPD-Exazerbationen
 - Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen
 - Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation
 - Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern
 - Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert
 - Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen
 - Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
 - Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert werden mussten (dargestellt in Anhang 4-G)
 - Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aus beliebigen Gründen hospitalisiert werden mussten (dargestellt in Anhang 4-G)
- Anteil der Responder beim CAT
- Veränderung gegenüber Baseline im CAT
- Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS
- Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS
- Anteil der Responder beim E-RS: COPD (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Atemlosigkeit-Score; Brust Symptome-Score; Husten und Sputum-Score)

- Veränderung gegenüber Baseline im E-RS: COPD (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Husten und Sputum-Score)
- PGI-S (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- PGI-C (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Subject Global Rating of Activity Limitation* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Subject Global Rating of Activity Change* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)
- *Patient Rated Response to Therapy* (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Anteil der Responder beim SGRQ-C
- Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Gesamtscore; dargestellt in Anhang 4-G: Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score, Symptomscore)

Sicherheit

- Gesamtraten UE:
 - UE jeglichen Schweregrads
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA:
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- UESI:
 - UESI jeglichen Schweregrads
 - SUESI

Mortalität

Todesfälle jeglicher Ursache

Operationalisierung

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde die Mortalität innerhalb der Sicherheitsbeurteilung über die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle jeglicher Ursache (einschließlich respiratorischer und kardiovaskulärer

Todesursachen) erhoben. Es wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 12 Wochen (METREX und METREO) bzw. 4 Wochen (MATINEE) nach der letzten Dosis auftraten.

Validität

Der Endpunkt ist eindeutig definiert sowie objektiv messbar und interpretierbar, sodass seine Validität gegeben ist.

Patientenrelevanz

Die Mortalität wird in der Verfahrensordnung eindeutig als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gilt der Nutzen eines Arzneimittels dann als belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [19].

Morbidität

COPD-Exazerbationen

Operationalisierung

Die Wirksamkeitsendpunkte zu COPD-Exazerbationen wurden in den Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) von Baseline bis Woche 52 und in der Studie MATINEE (208657) bis Woche 104 erhoben. Eine Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie [4]. Folgende Symptome wurden zur Feststellung einer COPD-Exazerbation in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) herangezogen:

- Verschlimmerung von zwei oder mehr der folgenden Hauptsymptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen:
 - Dyspnoe
 - Sputum-Volumen
 - Sputumpurulenz (Farbe)

ODER

- Verschlimmerung eines der Hauptsymptome zusammen mit einem der folgenden Nebensymptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen:
 - Halsschmerzen
 - Erkältung (Nasenausfluss und/oder Nasenverstopfung)
 - Fieber (Mundtemperatur $>37,5^{\circ}\text{C}$) ohne andere Ursache
 - Vermehrter Husten

- Vermehrtes Keuchen

Mittelschwere Exazerbationen wurden als Exazerbationen definiert, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderten. Schwere Exazerbationen wurden als Exazerbationen definiert, die einen stationären Krankenhausaufenthalt (d. h. ≥ 24 Std.) erforderten oder zum Tod führten. Mittelschwere und schwere Exazerbationen, die ab Beginn der Studienbehandlung auftraten, wurden in die primäre Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob die Exazerbation auftrat, nachdem ein Studienteilnehmer die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatte. Bei Studienteilnehmern, die die Studie regulär abgeschlossen haben, wurden alle mittelschweren und schweren Exazerbationen, die bis zum Abschluss der Studie auftraten, in die primäre Analyse einbezogen. Bei Studienteilnehmern, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden alle mittelschweren und schweren Exazerbationen, die bis zum Datum des Studienabbruchs auftraten, in die primäre Analyse einbezogen. Diese Studienteilnehmer wurden ab dem Datum des Studienabbruchs bis zum geplanten Abschlussdatum der Studie so betrachtet, als ob sie für diesen Zeitraum fehlende Daten haben. Bei allen Zusammenfassungen und Analysen wurden Exazerbationen, die innerhalb von sieben Tagen nacheinander bei einem bestimmten Studienteilnehmer auftraten, als eine Fortsetzung derselben Exazerbation behandelt und dem höchsten Schweregrad zugeordnet. Als Hospitalisierung wurde definiert, dass der betroffene Patient in der Regel mindestens über Nacht in der Notaufnahme oder stationär im Krankenhaus zur Beobachtung und/oder Behandlung aufgenommen wurde, weil dies in einer Arztpraxis oder ambulant nicht angebracht gewesen wäre.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen
- Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation
- Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern
- Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert
- Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt:

- Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert werden mussten
- Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aus beliebigen Gründen hospitalisiert werden mussten

Validität

Die Identifizierung von potenziellen Exazerbationen erfolgte über objektive Kriterien. Die Validität der Endpunkte ist somit gegeben.

Patientenrelevanz

Im Krankheitsverlauf der COPD können Exazerbationen auftreten. Diese sind definiert als akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erforderlich machen [4]. Das Auftreten von COPD-Exazerbationen geht mit einer akuten Verschlechterung des COPD-assoziierten Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Mit zunehmender Schwere und/oder Häufigkeit von Exazerbationen nimmt auch die Morbidität und Mortalität zu [20, 21]. Insbesondere schwere Exazerbationen sind definiert über das Erfordernis einer Hospitalisierung bzw. dem Versterben. Daher stellen sowohl die Reduktion von Exazerbationen als auch das verzögerte Einsetzen von Exazerbationen eine relevante Verbesserung des COPD-assoziierten Gesundheitszustands dar. Vor diesem Hintergrund sind die Endpunkte zu den COPD-Exazerbationen als patientenrelevant anzusehen.

CAT

Operationalisierung

Der CAT ist ein Fragebogen mit 8 Items und wird zur Erfassung des Gesundheitszustands von COPD-Patienten verwendet [22]. Die Studienteilnehmer bewerten pro Item ihre Erfahrungen auf einer 6-Punkte-Skala, die von 0 Skalenpunkten (keine Beeinträchtigung) bis 5 Skalenpunkten (maximale Beeinträchtigung) reicht und einen Wertebereich von 0 – 40 Skalenpunkten aufweist. Höhere Punktzahlen bedeuten eine stärkere Krankheitslast.

In den Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde der Anteil der CAT-Responder zu Woche 52 untersucht. In der Studie MATINEE (208657) wurde das Ansprechen hinsichtlich des CAT-Scores zudem bis Woche 104 erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Visiten. Studienteilnehmer, die vor Woche 52 aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen zu Woche 52 entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer minimalen klinisch relevanten Veränderung (*Minimal Important Difference*, MID) von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den CAT-Score eine klinische Relevanzschwelle von 6 Punkten.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Responder beim CAT
- Veränderung gegenüber Baseline im CAT

Validität

Der CAT ist ein validiertes Messinstrument für die COPD-Symptomatik. Eine Verbesserung (Reduktion) des Gesamtwerts um mindestens 2 Punkte gilt als validiertes Responsekriterium [22]. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23].

Patientenrelevanz

Die klinische Manifestation der COPD äußert sich mit den Symptomen Atemnot, Husten, Auswurf. Im weiteren Krankheitsverlauf treten zudem Exazerbationen auf. Zusätzlich zu den respiratorischen Symptomen können Patienten unter Erschöpfung und einer deutlichen Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit leiden. In den fortgeschrittenen Stadien der COPD kann zudem eine Zyanose als Ausdruck der chronischen Hypoxämie auftreten. Durch die beschriebenen Symptome leiden die Patienten an einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand und gelangen durch Vermeidung von körperlicher Belastung aus Angst vor der Atemnot weiter in eine Abwärtsspirale. Diese Symptome werden mittels des CAT erhoben und sind für die Patienten unmittelbar spürbar und stellen eine große Belastung dar. Insgesamt ist der Endpunkt daher patientenrelevant. Zudem wurde der Endpunkt bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation COPD herangezogen und als patientenrelevant erachtet [24].

EQ-5D-VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D ist ein zweiteiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung durch den Patienten und stellt ein standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands dar [25]. Der erste Teil besteht aus dem deskriptiven System, das 5 Items zu 5 Dimensionen umfasst. Der zweite Teil des Fragebogens enthält eine VAS, mit der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) beurteilen. Im Dossier wird lediglich die EQ-5D-VAS dargestellt, da der G-BA ausschließlich diese als patientenrelevant erachtet.

Die EQ-5D-VAS wurde in den Phase-III-Studien bis Woche 52 (METREX, METREO und MATINEE) bzw. bis Woche 104 (MATINEE) nach Visiten zusammengefasst. Die Daten wurden in die Zusammenfassungen aufgenommen, unabhängig davon, ob die Behandlung abgebrochen wurde oder andere Zwischenfälle aufgetreten sind. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für die EQ-5D-VAS eine klinische Relevanzschwelle von 15 Punkten.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS

- Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS

Validität

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsunspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die VAS des Fragebogens wurde bereits in mehreren Verfahren der Nutzenbewertung eingesetzt, darunter auch Verfahren in der Indikation COPD [26]. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23].

Patientenrelevanz

Die auf der EQ-5D-VAS basierende Selbsteinschätzung der Patienten gibt wesentlichen Aufschluss über den direkt spürbaren Gesundheitszustand und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Die EQ-5D-VAS wird deshalb auch vom G-BA regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert und in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Domäne Morbidität zugeordnet.

E-RS:COPD

Operationalisierung

Der E-RS:COPD wurde ausschließlich in der Studie MATINEE (208657) verwendet, um den Behandlungseffekt auf die Schwere von respiratorischen Symptomen der Studienteilnehmer zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus 11 Items des EXACT-Instruments und bildet ein eigenständiges Instrument [27]. Die Erhebung erfolgte jeden Abend unter Zuhilfenahme eines elektronischen Tagebuchs. Der Wertebereich des E-RS:COPD reicht von 0 – 40 Skalenpunkten, wobei höhere Werte schwerere Symptome anzeigen. Um die verschiedenen respiratorischen Symptome Atemnot, Husten und Auswurf sowie Brustsymptome zu beschreiben, wurden die drei spezifischen Subskalen des E-RS:COPD verwendet. Die täglichen Daten wurden dem Wert zur Baseline und den 4-Wochen-Zeiträumen relativ zur ersten Dosis der Studienbehandlung zugeordnet.

Es wird der Anteil der E-RS:COPD-Responder zu Woche 52 unter Verwendung der Daten aus dem 4-Wochen-Zeitraum vor Woche 52 (Wochen 49 – 52) berechnet. Studienteilnehmer, die vor dem 4-Wochen-Zeitraum (Woche 49 – 52) aus der Studie ausschieden, werden in den Analysen als Non-Responder eingeschlossen. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den Gesamtscore eine klinische Relevanzschwelle von 6 Punkten, für den Atemlosigkeit-Score von 2,55 Punkten, für den Brust Symptome-Score von 1,8 Punkten sowie für den Husten und Sputum-Score von 1,65 Punkten.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Responder beim E-RS: COPD (Gesamtscore)
- Veränderung gegenüber Baseline im E-RS: COPD (Gesamtscore)

Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt:

- Anteil der Responder beim E-RS:COPD (Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Brust Symptome-Score)
- Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD (Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Brust Symptome-Score)

Validität

Die Validität und Reliabilität des E-RS:COPD wurde bereits in klinischen Studien bestätigt [28]. Eine Verbesserung des E-RS:COPD-Gesamtscores um mindestens 2 Punkte wird in der Literatur als aussagekräftig erachtet [28]. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23].

Patientenrelevanz

Das klinische Erscheinungsbild der COPD manifestiert sich durch eine Trias von Kardinalsymptomen, die als AHA-Symptome bezeichnet werden: Atemnot, Husten und Auswurf. Diese Symptome entwickeln sich in der Regel schleichend über mehrere Jahre hinweg und verschlimmern sich zunehmend. Atemnot ist dabei das Hauptsymptom der COPD, zunächst nur bei Belastung, jedoch im späteren Krankheitsverlauf auch bei Ruhe. Weiterhin ist die COPD durch einen chronischen Husten charakterisiert. Häufig handelt es sich dabei um produktiven Husten mit zähem Sputum. Die AHA-Symptome stellen für Patienten mit COPD eine unmittelbar spürbare sowie große Belastung dar und tragen mit zunehmendem Auftreten zu einem verstärkten Entzündungsgeschehen und schließlich zum Einsetzen von Exazerbationen bei. Da der E-RS:COPD diese Symptome erfasst und somit ein Ansprechen auf die Behandlung objektiv gemessen werden kann, ist der Endpunkt E-RS:COPD patientenrelevant. Der E-RS:COPD wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation COPD herangezogen [26].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-C

Operationalisierung

Der SGRQ-C ist eine Kurzform des standardisierten SGRQ und umfasst 40 der ursprünglich 50 Fragen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit COPD. Basierend auf dem im SGRQ-C-Handbuch (Version 1.3) beschriebenen Bewertungsalgorithmus werden ein Gesamtscore und drei Komponenten-Scores (Symptom-Score, Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score) berechnet [29]. Der Gesamtscore wird als Anteil der Gesamtbeeinträchtigung in Prozent ausgewiesen, wobei ein Score von 100 Punkten

den ungünstigsten Gesundheitszustand und ein Score von 0 Punkten den bestmöglichen Gesundheitszustand darstellt. Höhere Punktzahlen bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung des Gesundheitszustands.

In den Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde der Anteil der Responder zu Woche 52 (METREX, METREO und MATINEE) bzw. 104 (MATINEE) untersucht. Der Fragebogen wurde von den Studienteilnehmern während der Visite in der Klinik ausgefüllt. Studienteilnehmer, die vor Woche 52 aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den Gesamtscore eine klinische Relevanzschwelle von 15 Punkten.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Responder beim SGRQ-C
- Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Gesamtscore)

Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt:

- Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Symptom-Score, Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score)

Validität

Der SGRQ und seine Kurzform SGRQ-C sind validiert und in internationalen Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etabliert [30-32]. Eine valide Erfassung und Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist somit gewährleistet. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23].

Patientenrelevanz

Aufgrund der bereits zuvor beschriebenen und krankheitsspezifischen Symptome leiden COPD-Patienten an einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand, der sich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt und unter anderem durch eine beeinträchtigte Mobilität, Angstzuständen, Depressionen und Schlafstörungen äußern kann. Die Erfassung der Lebensqualität durch Selbstbeurteilung ist ein wesentlicher Indikator für das Ansprechen einer Therapie. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß AM-NutzenV und VerfO des G-BA als patientenrelevant anzusehen [17, 19]. Daher ist auch der Endpunkt patientenrelevant.

Sicherheit

Operationalisierung

In den Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 12 Wochen (METREX und METREO) bzw. 4 Wochen (MATINEE) nach der letzten Dosis auftraten. SUE, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder mit einem Medikament von GSK standen, wurden hingegen bereits ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung erfasst. Zudem wurden alle SUE und UESI so lange nachverfolgt, bis das Ereignis abgeklungen war, sich stabilisiert hatte, anderweitig erklärt wurde oder der Studienteilnehmer aus der Nachbeobachtung ausschied (*Loss to Follow-Up*). COPD-Exazerbationen wurden nur als UE eingestuft, sofern sie der Definition eines SUE entsprachen. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 19.1 (METREX und METREO) bzw. Version 27.0 (MATINEE) kodiert. Die Darstellung erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner SOC und PT. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte findet sich an den entsprechenden Stellen von Abschnitt 4.3.1.3.1.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtraten UE:
 - UE jeglichen Schweregrads
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA:
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- UESI:
 - UESI jeglichen Schweregrads
 - SUESI

Validität

Die Sicherheitsendpunkte wurden in den Phase-III-Studien objektiv, kontinuierlich und detailliert nach dem internationalen Standard der guten klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) erfasst. Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Institutional Review Board*, IRB). Insgesamt ist daher die Validität dieser Endpunkte gegeben.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Sicherheit eines Arzneimittels ermöglicht die Einschätzung seines Nutzen-Risiko-Profiles. Diese Einschätzung ist sowohl für den Prozess der Zulassung als auch für die

Nutzenbewertung relevant. Aufgrund der direkten Auswirkungen von potenziellen Nebenwirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten, ist eine detaillierte Erfassung von UE sowie die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels unerlässlich. Demnach sehen sowohl der G-BA als auch das IQWiG die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit als unmittelbar patientenrelevant an [17, 23].

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Analysen basieren auf den jeweiligen Datenschnitten zum Abschluss der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657). Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die klinischen Datenbanken am 25. April 2017 geschlossen, für die Studie MATINEE (208657) am 29. August 2024. Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse von Post-Hoc-Analysen dargestellt. Grundlage für die Analysen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind die *Modified Intention-to-Treat* (mITT)-300-Populationen, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening (siehe Abschnitt 4.2.1) umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Weiterhin werden die entsprechenden Analysepopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) auf Basis der individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Darstellung der Analysen

Für jeden Endpunkt werden sowohl die Ergebnisse der individuellen Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) als auch die Ergebnisse der Metaanalyse für den Vergleich von Mepolizumab (100 mg) mit Placebo dargestellt. Die berichteten COPD-Exazerbationen umfassen für die Studie MATINEE (208657) Daten bis Woche 104. Für alle anderen Endpunkte werden in die Analysen nur Daten bis Woche 52 einbezogen.

Analyse der annualisierten Raten an Exazerbationen

Die annualisierten Raten an Exazerbationen werden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigt. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographischer Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV1 (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wird zusätzlich die jeweilige Studie als Kovariate ergänzt. Als *Offset*-Variable wird die $\log_e$ -transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten werden als zufällig fehlend betrachtet (*Missing at Random*, MAR)

Es wird für jeden Studienarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die jährliche Rate der Exazerbationen dargestellt. Zur Darstellung des

Behandlungseffekts wird jeweils das Ratenverhältnis mit dem dazugehörenden zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie p-Wert aufgeführt.

Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event-Analysen)

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wird jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographischer Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV1 (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wird zusätzlich die jeweilige Studie als Kovariate ergänzt. Fehlende Daten werden als zufällig zensiert betrachtet (*Censored at Random*; *Non-informative Censoring*).

Für jeden Studienarm wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl (n) sowie der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis und die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (P_{Ereignis}) inklusive 95%-KI basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die *Hazard Ratio* (HR) mit dem dazugehörenden zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Analyse binärer Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PROs) werden jeweils die *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörenden zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst für alle Responderanalysen die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Score. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Für die Analysen der UE werden jeweils die OR, das RR und die ARR mit dem dazugehörenden zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert basierend auf Häufigkeitstabellen und mithilfe des exakten Fisher-Tests berechnet. Im Rahmen der Metaanalyse werden jeweils die OR, das RR und die ARR mit dem dazugehörenden zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst die Kovariaten Studie und Studienarm.

Für jeden Studienarm wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis angegeben.

Analysen der kontinuierlichen Endpunkte

Die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte basiert auf einem *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Score. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.

Für jeden Studienarm werden die Anzahl an Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt (n) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) zur Baseline angegeben. Weiterhin wird die Mittelwertdifferenz

(MWD) inklusive SD sowie das adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (*Standard Error*, SE) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95-%-KI, angegeben.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im vorliegenden Dossier werden die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten für die Studienpopulationen mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Das jeweilige Studiendesign und die Studienpopulationen der Phase-III-Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

Im Rahmen der Metaanalyse wurden dieselben Analysemodelle wie auf Ebene der Einzelstudien verwendet. Als Heterogenitätsmaß wird der p-Wert des Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung angegeben. Zur Feststellung einer statistisch signifikanten Heterogenität wird gemäß IQWiG Methodenpapier 8.0 ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet [23]. Liegt keine statistisch signifikante Heterogenität vor, wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Die zusammenfassende Darstellung der

⁸ 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.

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

Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Einzelstudien sowie eine Veranschaulichung der Heterogenität erfolgt mittels Forest-Plots.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen die im Rahmen der Studiauswertungen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-E beschrieben und in den entsprechenden CSRs dargestellt. Für das vorliegende Dossier wurden keine Post-Hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die präspezifizierten Subgruppenanalysen die im Rahmen der Studienauswertungen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-E beschrieben und in den entsprechenden CSRs dargestellt. Für das vorliegende Dossier wurden keine Post-Hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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).

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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

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

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden keine indirekten Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In Abschnitt 4.4.2 wird, aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz, ein indirekter Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie mit Dupilumab als Add-On zur Dreifachtherapie ergänzend dargestellt.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
METREX (MEA117106)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 62 Wochen <u>Screening-Phase:</u> 1-2 Wochen <u>Hauptbehandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Nachbeobachtungsphase:</u> 8 Wochen <u>Studienende:</u> 17.01.2017 <u>Datenschnitt:</u> 25.04.2017	<u>Studienarm 1 (Mepolizumab-Arm):</u> Mepolizumab 100 mg; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Injektion; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie <u>Studienarm 2 (Kontrollarm):</u> Placebo in Form einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Injektion; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie
METREO (MEA117113)	nein	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 62 Wochen <u>Screening-Phase:</u> 1-2 Wochen <u>Hauptbehandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Nachbeobachtungsphase:</u> 8 Wochen <u>Studienende:</u> 16.01.2017 <u>Datenschnitt:</u> 25.04.2017	<u>Studienarm 1 (Mepolizumab-Arm):</u> Mepolizumab 100 mg; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Injektion; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie <u>Studienarm 2 (Mepolizumab-Arm):</u> Mepolizumab 300 mg; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Injektion; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie <u>Studienarm 3 (Kontrollarm):</u> Placebo in Form einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung, subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Injektion; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
MATINEE (208657)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 54 bis 110 Wochen <u>Screening-Phase:</u> Bis zu 6 Wochen <u>Hauptbehandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Langzeitbehandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Studienende:</u> 08.08.2024 <u>Datenschnitt:</u> 29.08.2024	<u>Studienarm 1 (Mepolizumab-Arm):</u> Mepolizumab 100 mg; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Fertigspritze; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie <u>Studienarm 2 (Kontrollarm):</u> Placebo basierend auf einer zu Mepolizumab identischen Trägerlösung; subkutane Verabreichung alle 4 Wochen mittels Fertigspritze; gemeinsam mit einer optimierten Erhaltungstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-3 ist der 06.02.2026.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	–

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

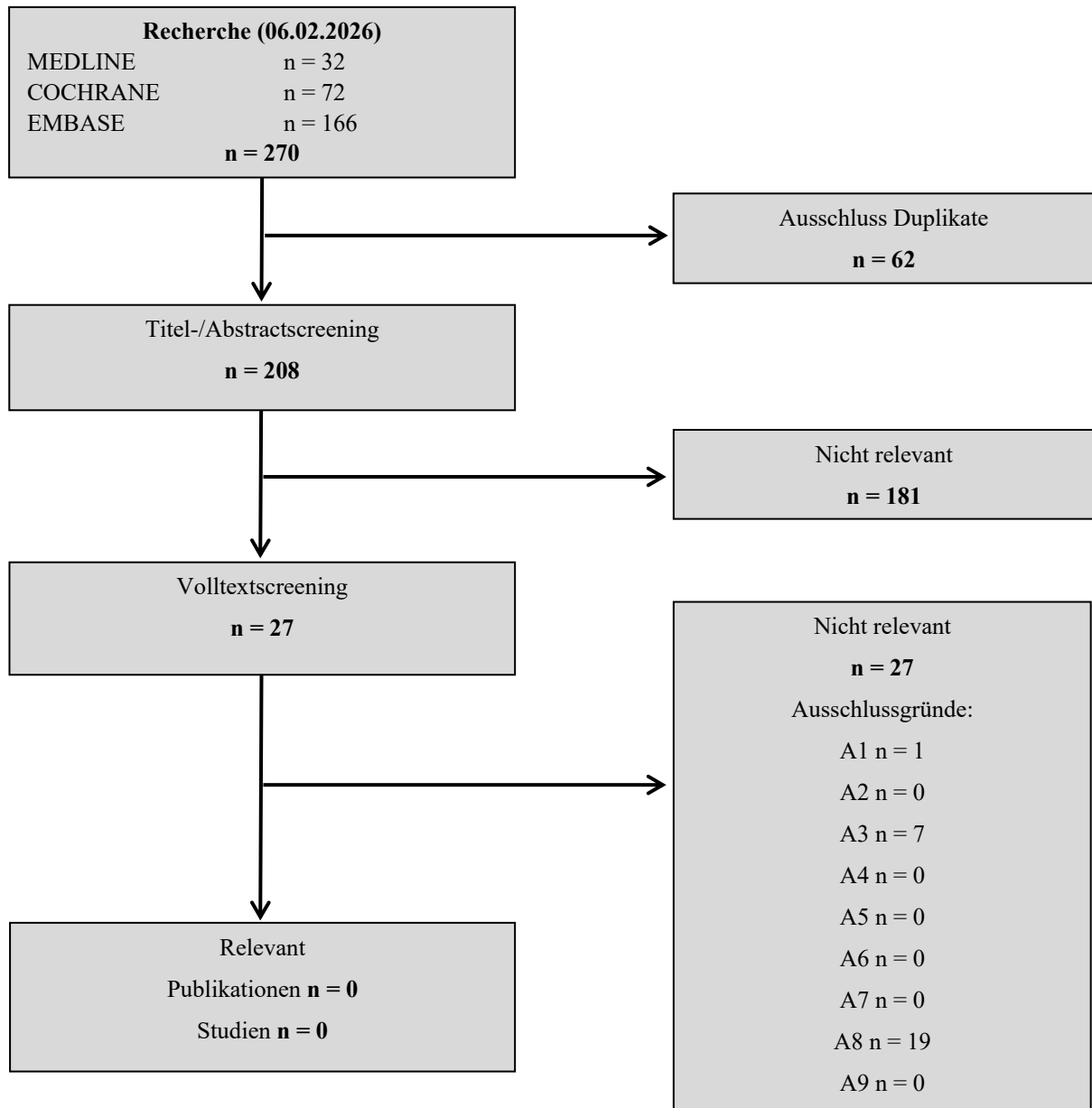


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 06.02.2026 in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane und EMBASE durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 270 Suchtreffer zum zu bewertenden Arzneimittel Mepolizumab identifiziert. Nach Ausschluss von 62 Duplikaten wurden die übrigen 208 Treffer zunächst anhand ihres Titels und Abstracts unter Einbezug der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft (Tabelle 4-2). In diesem Selektionsschritt wurden weitere 181 Treffer ausgeschlossen; die verbleibenden 27 Treffer wurden anschließend anhand des Volltexts der Publikation selektiert. Insgesamt wurden alle verbliebenen 27 Suchtreffer ausgeschlossen und mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert. Es

konnten für die Nutzenbewertung keine relevanten Treffer durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-5 bildet den Stand der Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO-ICTRP vom 06.02.2026 ab.

Bei der Suche wurden insgesamt 61 Treffer erzielt, die anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft wurden (Tabelle 4-2). Insgesamt wurden alle 61 Suchtreffer ausgeschlossen und unter Einbezug des

jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D dokumentiert. Es konnten für die Nutzenbewertung keine relevanten Treffer durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung

nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 06.02.2026 durchgeführt.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse von Post-Hoc-Analysen dargestellt. Grundlage für die Analysen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind die *modified Intention-to-Treat* (mITT)-300-Populationen, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening (siehe Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.5.2) umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Weiterhin werden die entsprechenden Analysepopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) auf Basis der individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
METREX (MEA117106)	Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III	Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, vorheriger optimierter Erhaltungstherapie und hohem Exazerbationsrisiko (eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS mindestens in den drei Monaten vor Visite 1 und mindestens eine Exazerbation während dieser Behandlung; mindestens eine schwere Exazer- bation oder zwei mittelschwere Exazerbationen innerhalb der 12 Monaten vor Visite 1)	Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W (n = 417) Placebo s. c. Q4W (n = 420) Behandlung als Add-On zu einer optimierten Erhaltungstherapie in allen Therapiearmen	<u>Screening-Phase:</u> 1 bis 2 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Nachbeobachtungs- phase:</u> 8 Wochen <u>Datenschnitt:</u> 25.04.2017	Europa (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Norwegen, Spanien, Schweden), Osteuropa (Tschechien, Estland, Polen), Vereinigte Staaten, Rest der Welt (Australien, Kanada, Mexiko, Peru und Russland) <u>Studienbeginn:</u> 15.04.2014 <u>Studienende:</u> 17.01.2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation • Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern • Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung

						erfordert • Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Anteil der Responder beim CAT • Veränderung gegenüber Baseline im CAT • Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS • Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS • Anteil der Responder beim SGRQ-C • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C • Sicherheit
METREO (MEA117113)	Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III	Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, vorheriger optimierter Erhaltungstherapie	Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W (n = 223) Mepolizumab 300 mg s. c. Q4W (n = 226)	<u>Screening-Phase:</u> 1 bis 2 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen	Europa (Dänemark, Deutschland, Niederlande, Vereinigtes Königreich), Osteuropa (Rumänien,	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen

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

und hohem Exazerbationsrisiko (eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS mindestens in den drei Monaten vor Visite 1 und mindestens eine Exazerbation während dieser Behandlung; mindestens eine schwere Exazerbation oder zwei mittelschwere Exazerbationen innerhalb der 12 Monaten vor Visite 1) Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/μl innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 ODER Bluteosinophilen-Wert von ≥ 150 Zellen/μl zum Zeitpunkt der Visite 1	Placebo s. c. Q4W (n = 226) Behandlung als Add-On zu einer optimierten Erhaltungstherapie in allen Therapiearmen	<u>Nachbeobachtungsphase:</u> 8 Wochen <u>Datenschnitt:</u> 25.04.2017	Slowakei, Ukraine), Vereinigte Staaten, Asien (Japan, Südkorea, Taiwan), Südamerika (Argentinien, Chile), Rest der Welt (Australien, Kanada) <u>Studienbeginn:</u> 24.04.2014 <u>Studienende:</u> 16.01.2017	<u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation • Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern • Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert • Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Anteil der Responder beim CAT • Veränderung gegenüber Baseline im CAT

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

						• Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS • Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS • Anteil der Responder beim SGRQ-C • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C • Sicherheit
MATINEE (208657)	Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase-III	Erwachsene Patienten (≥40 Jahre) mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, vorheriger optimierter Erhaltungstherapie und hohem Exazerbationsrisiko (eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS mindestens in den drei Monaten vor Visite 1 und mindestens eine Exazerbation während dieser Behandlung; mindestens eine	Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W (n = 404) Placebo s. c. Q4W (n = 402) Behandlung als Add-On zu einer optimierten Erhaltungstherapie in allen Therapiearmen	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 6 Wochen <u>Haupt-behandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Langzeit-behandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Datenschnitt:</u> 29.08.2024	Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich), Osteuropa (Ungarn, Polen), Asien (China, Südkorea, Taiwan), Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten), Rest der Welt (Australien, Indien, Israel, Neuseeland)	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation • Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine

	schwere Exazerbation oder zwei mittelschwere Exazerbationen innerhalb der 12 Monaten vor Visite 1) Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/μl zum Zeitpunkt der Screening-Visite 0 UND Bluteosinophilen-Wert von ≥ 150 Zellen/μl in den vorangegangenen 12 Monaten vor der Screening-Visite 0	<u>Studienbeginn:</u> 30.10.2019 <u>Studienende:</u> 08.08.2024	Hospitalisierung erfordern • Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert • Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Anteil der Responder beim CAT • Veränderung gegenüber Baseline im CAT • Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS • Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS • Anteil der Responder beim E-RS:COPD • Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD

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

	• Anteil der Responder beim SGRQ-C • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C • Sicherheit
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

Studie	Mepolizumab + SoC	Placebo + SoC	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
METREX (MEA117106)	Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W	Placebo s. c. Q4W	<u>Vorbehandlung:</u> Behandlung mit optimierter Erhaltungstherapie (eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS mindestens in den drei Monaten vor Visite 1 und mindestens eine Exazerbation während dieser Behandlung) <u>Optimierte Erhaltungstherapie während der Studie:</u> Behandlung mit optimierter Erhaltungstherapie. Zulässige Therapieoptionen, sofern sie bereits vor Visite 1 eingenommen wurden: • ICS • LAMA • LABA • Methylxanthine • PDE-4-Inhibitor (Roflumilast) • Orale Kortikosteroide (nur bei chronischer Anwendung) <u>Bedarfstherapie während der Studie:</u> • Salbutamol • Ipratropiumbromid <u>Weitere zugelassene COPD-Behandlung während der Studie:</u> • Orale oder injizierbare Kortikosteroide oder Antibiotika zur Kurzzeitbehandlung (<14 Tage) von Exazerbationen und/oder Lungenentzündung • Mukolytika wie z. B. Acetylcystein • Sauerstoff-Langzeittherapie • Erhaltungsphase einer pulmonalen Rehabilitationsbehandlung (die Teilnehmer durften während der Studie keine Behandlung beginnen).
METREO (MEA117113)	Mepo-lizumab 100 mg s. c. Q4W	Mepo-lizumab 300 mg s. c. Q4W	Placebo s. c. Q4W
MATINEE (208657)	Mepolizumab 100 mg s. c. Q4W	Placebo s. c. Q4W	Siehe Studie METREX (Leukotrien-Rezeptor-Antagonist [Montelukast] zusätzlich als optimierte Erhaltungstherapie zulässig)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
Demografische Charakteristika						
Alter (Jahre)						
MW (SD)	65,5 (8,38)	64,4 (9,24)	65,2 (9,28)	65,8 (8,58)	66,4 (8,10)	66,0 (7,91)
Median (Min; Max)	66,0 (43; 83)	65,0 (40; 82)	67,0 (43; 82)	65,0 (44; 84)	67,0 (39; 88)	66,0 (42; 91)
Altersgruppen, n (%)						
<40 Jahre	0	0	0	0	0 (<1)	0
≥40 – <65 Jahre	38 (46)	42 (47)	34 (41)	41 (47)	142 (35)	173 (43)
≥65 Jahre	44 (54)	48 (53)	49 (59)	46 (53)	260 (65)	228 (57)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	53 (65)	57 (63)	50 (60)	59 (68)	276 (68)	275 (69)
Weiblich	29 (35)	33 (37)	33 (40)	28 (32)	127 (32)	126 (31)
Körpergröße (cm)						
MW (SD)	165,1 (9,18)	166,6 (10,31)	167,1 (7,75)	167,6 (9,43)	167,2 (8,98)	167,4 (9,34)
Median (Min; Max)	165,5 (138; 192)	167,0 (141; 189)	168,0 (150; 183)	167,0 (143; 193)	167,0 (140; 193)	167,0 (143; 196)
Körpergewicht (kg)						
MW (SD)	73,46 (16,939)	77,29 (20,496)	73,83 (16,162)	71,03 (14,317)	76,91 (17,970)	76,36 (17,964)
Median (Min; Max)	70,50 (45,0; 118,7)	75,00 (36,7; 134,0)	73,00 (35,7; 114,0)	69,00 (42,7; 114,1)	74,00 (38,0; 146,0)	74,40 (43,3; 145,0)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
BMI (kg/m²)						
MW (SD)	26,83 (5,191)	27,58 (5,490)	26,4 (,456)	25,19 (3,975)	27,38 (5,342)	27,13 (5,540)
Median (Min; Max)	26,80 (17,6; 42,8)	27,00 (17,1; 42,1)	25,56 (15,9; 41,0)	25,72 (16,9; 35,2)	26,85 (15,2; 43,0)	26,23 (16,1; 50,6)
Ethnie, n (%)						
Indigene Amerikaner/ <i>Alaska Natives</i>	9 (11)	5 (6)	0	0	3 (<1)	2 (<1)
„Schwarz“/Afroamerikaner	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (1)	5 (1)
„Weiß“	68 (83)	74 (82)	65 (78)	68 (78)	338 (84)	335 (84)
Asiatisch	0	1 (1)	17 (20)	18 (21)	56 (14)	56 (14)
Andere ^c	3 (4)	8 (9)	0	0	1 (<1)	3 (<1)
Ethnizität, n (%)						
Hispanisch/ Lateinamerika	14 (17)	14 (16)	12 (14)	14 (16)	94 (23)	95 (24)
Nicht hispanisch/ Lateinamerika	68 (83)	76 (84)	71 (86)	73 (84)	309 (77)	306 (76)
Krankheitscharakteristika						
COPD-Erkrankungsdauer, n (%)						
1 – 5 Jahre	30 (37)	28 (31)	29 (35)	30 (34)	104 (26)	107 (27)
>5 – 10 Jahre	28 (34)	35 (39)	33 (40)	37 (43)	143 (35)	143 (36)
>10 – 15 Jahre	11 (13)	16 (18)	8 (10)	12 (14)	89 (22)	90 (22)
>15 – 20 Jahre	6 (7)	4 (4)	7 (8)	5 (6)	39 (10)	40 (10)
>20 – 25 Jahre	3 (4)	5 (6)	5 (6)	3 (3)	16 (4)	13 (3)
>25 Jahre	4 (5)	2 (2)	1 (1)	0	12 (3)	8 (2)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
COPD-Erkrankungsdauer (Jahre)						
MW (SD)	9,4 (7,06)	9,3 (6,58)	8,8 (7,10)	8,2 (5,10)	10,2 (6,65)	9,7 (5,88)
Median (Min; Max)	8,0 (1; 33)	8,0 (1; 32)	7,0 (1; 45)	7,0 (1; 24)	9,0 (1; 40)	9,0 (1; 33)
Schweregrad der Atemwegseinschränkung^a, n (%)						
Leicht: FEV ₁ ≥80 % vom Soll	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (<1)	3 (<1)
Mittelschwer: FEV ₁ ≥50 % – <80 % vom Soll	30 (37)	33 (37)	40 (48)	31 (36)	168 (42)	181 (45)
Schwer: FEV ₁ ≥30 % – <50 % vom Soll	45 (55)	48 (53)	31 (37)	40 (46)	180 (45)	160 (40)
Sehr schwer: FEV ₁ <30 % vom Soll	6 (7)	7 (8)	10 (12)	15 (17)	53 (13)	57 (14)
Kardiovaskuläre Komorbidität^b, n (%)						
Ja	17 (21)	20 (22)	22 (27)	24 (28)	103 (26)	97 (24)
Nein	65 (79)	70 (78)	61 (73)	63 (72)	300 (74)	304 (76)
Andere Komorbiditäten^c, n (%)						
Ja	61 (74)	68 (76)	66 (80)	72 (83)	316 (78)	323 (81)
Nein	21 (26)	22 (24)	17 (20)	15 (17)	87 (22)	78 (19)
(Modified) Medical Research Council (mMRC)-Score beim Screening, n (%)						
<2	12 (15)	22 (24)	11 (13)	9 (10)	89 (22)	8 (24)
≥2	70 (85)	68 (76)	72 (87)	78 (90)	310 (77)	301 (75)
Fehlend	0	0	0	0	4 (<1)	2 (<1)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
Frühere Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>, GERD), n (%)						
Ja	12 (15)	18 (20)	14 (17)	13 (15)	85 (21)	92 (23)
Nein	70 (85)	72 (80)	69 (83)	74 (85)	311 (77)	303 (76)
Fehlend	0	0	0	0	7 (2)	6 (1)
Bluteosinophilen-Wert beim Screening, n (%)						
<0,5 Giga/L	59 (72)	55 (61)	53 (64)	55 (63)	239 (59)	249 (62)
≥0,5 Giga/L	23 (28)	35 (39)	39 (36)	32 (37)	164 (41)	152 (38)
Symptome einer chronischen Bronchitis, n (%)						
n	79	88	82	87	390	393
Ja	51 (65)	59 (67)	48 (59)	56 (64)	277 (71)	267 (68)
Nein	28 (35)	29 (33)	34 (41)	31 (36)	113 (29)	126 (32)
Exazerbationshistorie^d						
Anzahl von mittelschweren oder schweren Exazerbationen, n (%)						
0	0	0	0	0	0	3 (<1)
≥1	82 (100)	90 (100)	83 (100)	87 (100)	403 (100)	398 (>99)
1	8 (10)	8 (9)	8 (10)	11 (13)	40 (10)	43 (11)
2	46 (56)	48 (53)	43 (52)	45 (52)	254 (63)	266 (66)
3	15 (18)	22 (24)	12 (14)	17 (20)	70 (17)	64 (16)
4	6 (7)	6 (7)	11 (13)	7 (8)	20 (5)	13 (3)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
>4	7 (9)	6 (7)	9 (11)	7 (8)	19 (5)	12 (3)
MW (SD)	2,6 (1,38)	2,6 (1,39)	2,8 (1,67)	2,6 (1,34)	2,3 (0,98)	2,2 (0,90)
Median (Min; Max)	2,0 (1; 8)	2,0 (1; 10)	2,0 (1; 10)	2,0 (1; 8)	2,0 (1; 7)	2,0 (0; 8)
Anzahl von mittelschweren Exazerbationen, n (%)						
0	16 (20)	12 (13)	9 (11)	14 (16)	53 (13)	53 (13)
≥1	66 (80)	78 (87)	74 (89)	73 (84)	350 (87)	348 (87)
1	11 (13)	9 (10)	7 (8)	9 (10)	13 (3)	20 (5)
2	37 (45)	43 (48)	40 (48)	38 (44)	251 (62)	252 (63)
3	9 (11)	17 (19)	14 (17)	17 (20)	60 (15)	53 (13)
>3	9 (11)	9 (10)	13 (16)	9 (10)	26 (6)	23 (6)
Anzahl von schweren Exazerbationen, n (%)						
0	50 (61)	61 (68)	54 (65)	54 (62)	315 (78)	24 (81)
≥1	32 (39)	29 (32)	29 (35)	33 (38)	88 (22)	77 (19)
1	17 (21)	24 (27)	26 (31)	25 (29)	67 (17)	63 (16)
2	10 (12)	2 (2)	2 (2)	6 (7)	9 (2)	11 (3)
3	2 (2)	2 (2)	0	1 (1)	8 (2)	1 (<1)
>3	3 (4)	1 (1)	1(1)	1 (1)	4 (<1)	2 (<1)
Anzahl von Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden, aber kein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder keine Hospitalisierung erforderten, n (%)						
0	21 (26)	17 (19)	10 (12)	16 (18)	71 (18)	64 (16)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
≥1	61 (74)	73 (81)	73 (88)	71 (82)	332 (82)	337 (84)
1	11 (13)	10 (11)	7 (8)	9 (10)	22 (5)	35 (9)
2	34 (41)	39 (43)	44 (53)	39 (45)	223 (55)	226 (56)
3	8 (10)	15 (17)	11 (13)	17 (20)	58 (14)	55 (14)
>3	8 (10)	9 (10)	11 (13)	6(7)	29 (7)	21 (5)
Anzahl von Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme, aber keine Hospitalisierung erforderten, n (%)						
0	71 (87)	80 (89)	74 (89)	80 (92)	359 (89)	349 (87)
≥1	11 (13)	10 (11)	9 (11)	7 (8)	44 (11)	52 (13)
1	8 (10)	3 (3)	5 (6)	5 (6)	20 (5)	31 (8)
2	3 (4)	6 (7)	3 (4)	1 (1)	18 (4)	16 (4)
3	0	0	1 (1)	0	5 (1)	4 (<1)
>3	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der allgemeinen Station ohne Intensivpflege erforderten, n (%)						
0	51 (62)	62 (69)	56 (67)	56 (64)	319 (79)	328 (82)
≥1	31 (38)	28 (31)	27 (33)	31 (36)	84 (21)	73 (18)
1	18 (22)	23 (26)	24 (29)	23 (26)	63 (16)	61 (15)
2	8 (10)	2 (2)	2 (2)	6 (7)	10 (2)	9 (2)
3	2 (2)	2 (2)	0	1 (1)	7 (2)	1 (<1)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
>3	3 (4)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (<1)	2 (<1)
Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der Intensivstation erforderten, n (%)						
0	78 (95)	89 (99)	81 (98)	84 (97)	398 (99)	395 (99)
≥1	4 (5)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	5 (1)	6 (1)
1	4 (5)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	5 (1)	6 (1)
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
>3	0	0	0	0	0	0
Historische Ursachen für das Auftreten von Exazerbationen, n (%)						
Atemwegsinfektion	50 (61)	60 (67)	44 (53)	48 (55)	200 (51)	183 (47)
Erkältung	26 (32)	26 (29)	34 (41)	40 (46)	99 (25)	84 (22)
Kalte Luft/kaltes Wetter	18 (22)	22 (24)	29 (35)	30 (34)	106 (27)	93 (24)
Infektion der oberen Atemwege (andere als Erkältung)	17 (21)	17 (19)	17 (20)	23 (26)	109 (28)	100 (26)
Infektion der unteren Atemwege	19 (23)	17 (19)	20 (24)	27 (31)	105 (27)	83 (22)
Unbekannte Ätiologie	11 (13)	14 (16)	11 (13)	16 (18)	98 (25)	89 (23)
Tabakrauch	13 (16)	13 (14)	11 (13)	17 (20)	50 (13)	47 (12)
Luftverschmutzung	13 (16)	13 (14)	7 (8)	16 (18)	51 (13)	49 (13)
Körperliche Anstrengung	9 (11)	6 (7)	13 (16)	9 (10)	39 (10)	43 (11)
Stress/Emotionen	8 (10)	4 (4)	7 (8)	12 (14)	36 (9)	28 (7)

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
Nicht-Anwendung oder Reduktion der COPD-Medikamente	9 (11)	9 (10)	9 (11)	7 (8)	29 (7)	18 (5)
Allergie	7 (9)	4 (4)	3 (4)	5 (6)	11 (3)	13 (3)
Anderes	2 (2)	7 (8)	10 (12)	6 (7)	0	0
Andere NSAIDs	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
Aspirin	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Beta-Blocker	0	0	0	0	1 (1)	0
Raucherstatus und Historie						
Raucherstatus beim Screening, n (%)						
Aktiv	27 (33)	28 (31)	22 (27)	23 (26)	111 (28)	111 (28)
Ehemalig	54 (66)	55 (61)	61 (73)	63 (72)	292 (72)	290 (72)
Niemals	1 (1)	7 (8)	0	1 (1)	0	0
Rauchdosis (Packungsjahre)^e						
n	81	83	83	86	400	396
MW (SD)	46,8 (29,55)	43,0 (28,99)	42,8 (29,86)	43,4 (28,34)	43,2 (25,99)	42,7 (23,74)
Median (Min; Max)	42 (10; 165)	35,0 (5; 168)	36,0 (10; 150)	40,0 (10; 176)	40,0 (10; 192)	40,0 (10; 152)
Darstellung der Charakteristika für die mITT-300-Populationen der Einzelstudien, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben.						
a: Klassifizierung gemäß GOLD-Leitlinie basierend auf der FEV ₁ nach Bronchodilatation beim Screening.						
b: Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität sind definiert als Patienten mit einer früheren oder aktuellen Herz-Kreislauf-Erkrankung.						
c: Patienten mit anderer Komorbidität sind definiert als Patienten mit einer früheren oder aktuellen Erkrankung, die nicht unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt.						
d: Anzahl der Exazerbationen in den 12 Monaten vor der Studie.						

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

Studie mITT-300-Population	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
e: Informationen nur für aktuelle und ehemalige Raucher zusammengefasst. Packungsjahre = (Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten/20) x Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabellen 10.3, 10.10, 111.4, 111.5, 111.6, 111.7						

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Metaanalyse aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
MW (SD)	66,1 (8,32)	65,7 (8,24)	65,9 (8,28)
Median (Min; Max)	67,0 (39; 88)	66,0 (40; 91)	67,0 (39; 91)
Altersgruppen, n (%)			
<40 Jahre	1 (<1)	0	1 (<1)
≥40 – <65 Jahre	214 (38)	256 (44)	470 (41)
≥65 Jahre	353 (62)	322 (56)	675 (59)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	379 (67)	391 (68)	770 (67)
Weiblich	189 (33)	187 (32)	376 (33)
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	166,9 (8,85)	167,3 (9,50)	167,1 (9,18)
Median (Min; Max)	167,0 (138; 193)	167,0 (141; 196)	167,0 (138; 196)
Körpergewicht (kg)			
MW (SD)	75,96 (17,605)	75,70 (17,973)	75,83 (17,784)
Median (Min; Max)	74,00 (35,7; 146,0)	73,00(36,7; 145,0)	74,00 (35,7; 146,0)
BMI (kg/m²)			
MW (SD)	27,16 (5,340)	26,91 (5,370)	27,03 (5,354)

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Median (Min; Max)	26,66 (15,2; 43,0)	26,18 (16,1; 50,6)	26,39 (15,2; 50,6)
Ethnie, n (%) Indigene Amerikaner/ <i>Alaska Natives</i> „Schwarz“/Afroamerikaner „Weiß“ Asiatisch Andere °	12 (2) 8 (1) 471 (83) 73 (13) 4 (<1)	7 (1) 8 (1) 477 (83) 75 (13) 11 (2)	19 (2) 16 (1) 948 (83) 148 (13) 15 (1)
Ethnizität, n (%) Hispanisch/ Lateinamerika Nicht hispanisch/ Lateinamerika	120 (21) 448 (79)	123 (21) 455 (79)	243 (21) 903 (79)
Krankheitscharakteristika			
COPD-Erkrankungsdauer, n (%) 1 – 5 Jahre >5 – 10 Jahre >10 – 15 Jahre >15 – 20 Jahre >20 – 25 Jahre >25 Jahre	163 (29) 204 (36) 108 (19) 52 (9) 24 (4) 17 (3)	165 (29) 215 (37) 118 (20) 49 (8) 21 (4) 10 (2)	328 (29) 419 (37) 226 (20) 101 (9) 45 (4) 27 (2)
COPD-Erkrankungsdauer (Jahre) MW (SD)	9,9 (6,79)	9,4 (5,90)	9,6 (6,36)

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Median (Min; Max)	9,0 (1; 45)	8,0 (1; 33)	8,0 (1; 45)
Schweregrad der Atemwegeinschränkung^a, n (%) Leicht: FEV ₁ ≥80% vom Soll Mittelgradig/ Mittelschwer: FEV ₁ ≥50 % – <80 % vom Soll Schwer: FEV ₁ ≥30 % – <50 % vom Soll Sehr schwer: FEV ₁ <30 % vom Soll	5 (<1) 238 (42) 256 (45) 69 (12)	6 (1) 245 (42) 248 (43) 79 (14)	11 (<1) 483 (42) 504 (44) 148 (13)
Kardiovaskuläre Komorbidität^b, n (%) Ja Nein	142 (25) 426 (75)	141 (24) 437 (76)	283 (25) 863 (75)
Andere Komorbiditäten^c, n (%) Ja Nein	443 (78) 125 (22)	463 (80) 115 (20)	906 (79) 240 (21)
(Modified) Medical Research Council (mMRC)-Score beim Screening, n (%) <2 ≥2 Fehlend	112 (20) 452 (80) 4 (<1)	129 (22) 447 (77) 2 (<1)	241 (21) 899 (78) 6 (<1)
Frühere Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD), n (%) Ja Nein Fehlend	111 (20) 450 (79) 7 (1)	123 (21) 449 (78) 6 (1)	234 (20) 899 (78) 13 (1)

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Bluteosinophilen-Wert beim Screening, n (%) <0,5 Giga/L ≥0,5 Giga/L	351 (62) 217 (38)	359 (62) 219 (38)	710 (62) 436 (38)
Symptome einer chronischen Bronchitis, n (%) n Ja Nein	551 376 (68) 175 (32)	568 382 (67) 186 (33)	1.119 758 (68) 361 (32)
Exazerbationshistorie^d			
Anzahl von mittelschweren oder schweren Exazerbationen, n (%) 0 ≥1 1 2 3 4 >4 MW (SD) Median (Min; Max)	0 403 (100) 40 (10) 254 (63) 70 (17) 20 (5) 19 (5) 2,3 (0,98) 2,0 (1; 7)	3 (<1) 575 (>99) 62 (11) 359 (62) 103 (18) 26 (4) 25 (4) 2,3 (1,08) 2,0 (0; 10)	3 (<1) 1.143 (>99) 118 (10) 702 (61) 200 (17) 63 (5) 60 (5) 2,4 (1,13) 2,0 (0; 10)
Anzahl von mittelschweren Exazerbationen, n (%) 0 ≥1	53 (13) 350 (87)	79 (14) 499 (86)	157 (14) 989 (86)

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
1	13 (3)	38 (7)	69 (6)
2	251 (62)	333 (58)	661 (58)
3	60 (15)	87 (15)	170 (15)
>3	26 (6)	41 (7)	89 (8)
Anzahl von schweren Exazerbationen, n (%)			
0	315 (78)	439 (76)	858 (75)
≥1	88 (22)	139 (24)	288 (25)
1	67 (17)	112 (19)	222 (19)
2	9 (2)	19 (3)	40 (3)
3	8 (2)	4 (<1)	14 (1)
>3	4 (<1)	4 (<1)	12 (1)
Anzahl von Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden, aber kein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder keine Hospitalisierung erforderten, n (%)			
0	71 (18)	97 (17)	199 (17)
≥1	332 (82)	481 (83)	947 (83)
1	22 (5)	54 (9)	94 (8)
2	223 (55)	304 (53)	605 (53)
3	58 (14)	87 (15)	164 (14)
>3	29 (7)	36 (6)	84 (7)

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Anzahl von Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme, aber keine Hospitalisierung erforderten, n (%) 0 ≥1 1 2 3 >3	359 (89) 44 (11) 20 (5) 18 (4) 5 (1) 1 (<1)	509 (88) 69 (12) 39 (7) 23 (4) 4 (<1) 3 (<1)	1.013 (88) 133 (12) 72 (6) 47 (4) 10 (<1) 4 (<1)
Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der allgemeinen Station ohne Intensivpflege erforderten, n (%) 0 ≥1 1 2 3 >3	319 (79) 84 (21) 63 (16) 10 (2) 7 (2) 4 (<1)	446 (77) 132 (23) 107 (19) 17 (3) 4 (<1) 4 (<1)	872 (76) 274 (24) 212 (18) 37 (3) 13 (1) 12 (1)
Anzahl von Exazerbationen, die eine Hospitalisierung auf der Intensivstation erforderten, n (%) 0 ≥1 1 2	398 (99) 5 (1) 5 (1) 0	568 (98) 10 (2) 10 (2) 0	1.125 (98) 21 (2) 21 (2) 0

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
3	0	0	0
>3	0	0	0
Historische Ursachen für das Auftreten von Exazerbationen, n (%)			
Atemwegsinfektion	200 (51)	291 (52)	585 (52)
Erkältung	99 (25)	150 (27)	309 (28)
Kalte Luft/kaltes Wetter	106 (27)	145 (26)	298 (27)
Infektion der oberen Atemwege (andere als Erkältung)	109 (28)	140 (25)	283 (25)
Infektion der unteren Atemwege	105 (27)	127 (23)	271 (24)
Unbekannte Ätiologie	98 (25)	119 (21)	239 (21)
Tabakrauch	50 (13)	77 (14)	151 (14)
Luftverschmutzung	51 (13)	78 (14)	149 (13)
Körperliche Anstrengung	39 (10)	58 (10)	119 (11)
Stress/Emotionen	36 (9)	44 (8)	95 (9)
Nicht-Anwendung oder Reduktion der COPD-Medikamente	29 (7)	34 (6)	81 (7)
Allergie	11 (3)	22 (4)	43 (4)
Anderes	0	13 (2)	25 (2)
Andere NSAIDs	0	2 (<1)	3 (<1)
Aspirin	0	2 (<1)	2 (<1)
Beta-Blocker	1 (1)	0	1 (<1)
Raucherstatus und Historie			

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

Studie mITT-300-Population	Metaanalyse basierend auf den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657)		
Studienarm	Mepolizumab + SoC N = 568	Placebo + SoC N = 578	Gesamt N = 1.146
Raucherstatus beim Screening, n (%)			
Aktiv	160 (28)	162 (28)	322 (28)
Ehemalig	407 (72)	408 (71)	815 (71)
Niemals	1 (1)	8 (1)	9 (<1)
Rauchdosis (Packungsjahre)^e			
n	564	565	1.129
MW (SD)	43,7 (27,10)	42,8 (25,26)	43,3 (26,18)
Median (Min; Max)	40,0 (10; 192)	40,0 (5; 176)	40,0 (5; 192)
Darstellung der Charakteristika für die mITT-300-Population, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. a: Klassifizierung gemäß GOLD-Leitlinie basierend auf der FEV₁ nach Bronchodilatation beim Screening. b: Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität sind definiert als Patienten mit einer früheren oder aktuellen Herz-Kreislauf-Erkrankung. c: Patienten mit anderer Komorbidität sind definiert als Patienten mit einer früheren oder aktuellen Erkrankung, die nicht unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt. d: Anzahl der Exazerbationen in den 12 Monaten vor der Studie. e: Informationen nur für aktuelle und ehemalige Raucher zusammengefasst. Packungsjahre = (Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten/20) x Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabellen 10.3, 10.10, 111.4, 111.5, 111.6, 111.7			

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

In den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde die Wirkung von Mepolizumab gegenüber Placebo als Add-On zur Dreifachtherapie auf die annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen bei Patienten mit unkontrollierter COPD und Exazerbationen in der Anamnese trotz Dreifachtherapie untersucht.

Analysezeitraum, Studien- und Behandlungsdauer

Es wurden keine Zwischenanalysen präspezifiziert oder durchgeführt. Alle Analysen basieren auf den jeweiligen Datenschnitten zum Abschluss der Studien. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die klinischen Datenbanken am 25. April 2017 geschlossen, für die Studie MATINEE (208657) am 29. August 2024. Die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden in den folgenden Zeiträumen durchgeführt:

- METREX (MEA117106): 15. April 2014 bis 17. Januar 2017
- METREO (MEA117113): 24. April 2014 bis 16. Januar 2017
- MATINEE (208657): 30. Oktober 2019 bis 08. August 2024

Die Studien (MEA117106) und METREO (MEA117113) umfassten eine 1- bis 2-wöchige Screening-Phase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase. Für alle Endpunkte werden im Dossier die Analysen der Studiendaten bis Woche 52 der Behandlungsphasen einbezogen. Die Studie MATINEE (208657) umfasste eine bis zu 6-wöchige Screening-Phase, eine 52-wöchigen Hauptbehandlungsphase und eine 52-wöchigen Langzeitbehandlungsphase. Die berichteten COPD-Exazerbationen und Sicherheitsanalysen werden im Dossier basierend auf den Daten bis Woche 104 der Behandlungsphasen dargestellt. Für alle anderen Endpunkte werden im Dossier die Analysen basierend auf den Studiendaten bis Woche 52 der Hauptbehandlungsphase einbezogen. Die Studien- und Behandlungsdauern der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

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

Tabelle 4-12: Studien- und Behandlungsdauern der RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	METREX (MEA117106)		METREO (MEA117113)		MATINEE (208657)	
Studienarm mITT-300-Population	Mepolizumab + SoC N = 82	Placebo + SoC N = 90	Mepolizumab + SoC N = 83	Placebo + SoC N = 87	Mepolizumab + SoC N = 403	Placebo + SoC N = 401
Studiendauer (Monate)^a						
MW (SD)	13,5 (1,74)	13,1 (2,72)	13,4 (1,80)	12,4 (3,08)	15,5 (5,97)	14,9 (5,86)
Median (Min; Max)	13,8 (1; 16)	13,8 (1; 18)	13,8 (4; 15)	13,8 (2; 15)	12,3 (1; 25)	12,2 (1; 27)
Behandlungsdauer (Monate)						
MW (SD)	11,5 (1,75)	10,7 (3,03)	11,3 (2,38)	10,5 (3,08)	15,1 (6,23)	14,5 (6,00)
Median (Min; Max)	12,0 (1; 12)	12,0 (1; 13)	12,0 (1; 13)	12,0 (1; 13)	12,2 (1; 25)	12,1 (1; 25)
Darstellung der Charakteristika für die mITT-300-Populationen der Einzelstudien, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben.						
a: Studiendauer (Monate) = (Datum Ende der Studie – Datum Randomisierung + 1) x 12/365,25						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 111.31, 311.1						

Studienpopulation

Die Patientenpopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) bestehen aus erwachsenen Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, bei denen trotz optimierter Erhaltungstherapie weiterhin Exazerbationen auftraten. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist [16]. Im vorliegenden Dossier wird für eine erhöhte Anzahl an Bluteosinophilen der Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/ μl herangezogen, welcher vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab als adäquat für das vorliegende Anwendungsgebiet eingestuft wurde [2]. Dieser Schwellenwert liegt darin begründet, dass sowohl in der NVL als auch in der GOLD-Leitlinie für Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl ein gesteigertes Risiko für Exazerbationen und ein möglicherweise besseres Therapieansprechen auf ICS festgestellt wird [3, 4]. In die Studie METREX (MEA117106) wurden Patienten unabhängig von ihrem Bluteosinophilen-Wert eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie METREO (MEA117113) mussten die Patienten Bluteosinophile von ≥ 300 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Screening oder ≥ 150 Zellen/ μl bei Visite 1 aufweisen. In der Studie MATINEE (208657) betrug der Schwellenwert für Bluteosinophile ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening, wobei ein Wert von ≥ 150 Zellen/ μl in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1 vorliegen musste. Für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen werden nur Patienten mit einem Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/ μl beim Screening (mITT-300-Population) berücksichtigt.

Studienbehandlung

Intervention

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhielten die Patienten 100 mg Mepolizumab s. c. alle 4 Wochen (Q4W) zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Diese umfasste bis auf wenige Ausnahmen eine inhalative Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS, sodass die Patienten gesamthaft für die Analysen berücksichtigt werden. Zudem gab es in der Studie METREO (MEA117113) einen zweiten Interventionsarm mit 300 mg Mepolizumab s. c. Q4W, welcher aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt wird.

Vergleichstherapie

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erhielten die Patienten Placebo s. c. Q4W (identische Trägerlösung zu Mepolizumab) zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie.

Roflumilast war zwar eine Therapieoption als Add-On zur Dreifachtherapie, wurde jedoch entsprechend der Ausführung zur Versorgungssituation in Modul 3 auch in den Phase-III-Studien nur selten angewendet, sodass keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen

Mepolizumab und Roflumilast dargestellt werden können. Darüber hinaus war Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen, wodurch der Wirkstoff nicht als Therapieoption zur Verfügung stand. Die Phase-III-Studien ermöglichen somit primär einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber der Dreifachtherapie, welche vor der Marktzulassung von Dupilumab für den Großteil der betroffenen Patienten den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet bildete. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Studie MATINEE (208657) in nahezu demselben Zeitraum durchgeführt wurde, wie die Studien BOREAS (NCT03930732 [11]) und NOTUS (NCT04456673 [12]), in denen der Wirkstoff Dupilumab ebenfalls mit einer Dreifachtherapie verglichen wurde. Nach Auffassung von GSK liefern die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) somit gleichermaßen wertvolle Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab, was sich in der Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) widerspiegelt.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Phase-III-Studien für den Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber Placebo plus Dreifachtherapie auf Basis der Studienpopulationen mit Bluteosinophilen ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening (mITT-300-Population) ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5)

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) war die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Zu den weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten zählten zusätzliche Endpunkte zu COPD-Exazerbationen und patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PROs), wie der CAT, die EQ-5D-VAS und der E-RS:COPD-Fragebogen. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SGRQ-C erhoben. Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurden die Mortalität (d. h. Todesfälle jeglicher Ursache) sowie UE erhoben. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-E dargestellt.

Vergleichbarkeit der Studien und Metaanalyse

Im vorliegenden Dossier werden die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Die Kriterien der mITT-300-Population, d. h. randomisierte Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben, werden von 172 Patienten der Studie METREX (MEA117106), von 170 Patienten der Studie METREO (MEA117113) und von 804 Patienten der Studie MATINEE (208657) erfüllt. Demnach umfasst die Metaanalyse Studiendaten von insgesamt 1.146 Patienten.

Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen, wodurch die Metaanalyse gegenüber den Einzelstudien eine gesteigerte Ergebnissicherheit aufweist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ, da im Wesentlichen Patienten eingeschlossen wurden, die hinsichtlich demographischer Faktoren und charakteristischer Erkrankungsmerkmale der COPD-Population in Deutschland entsprechen. Insgesamt wurden zwischen der Hälfte und zwei Drittel der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation der Einzelstudien in westlichen Ländern, also in Europa, Nordamerika oder Australien, eingeschlossen (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93). Dabei kamen etwa 9 % der Patienten aus Deutschland (209/2.318 Patienten). Entsprechend der beschriebenen Risikofaktoren der COPD (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) betrug das mittlere Alter (SD) in den Studie METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) 65,9 (8,28) Jahre (siehe Tabelle 4-11), wobei etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer (770/1.146) männlichen Geschlechts waren. Weiterhin waren ungefähr zwei Drittel der Studienteilnehmer ehemalige Raucher (815/1.146) und etwa ein Drittel aktive Raucher (322/1.146). Die mittlere Erkrankungsdauer (SD) lag bei 9,6 (6,36) Jahren und der Schweregrad der COPD wurde mit einem Anteil von 86 % (987/1.146) bei einem Großteil der Studienteilnehmer als mittelschwer oder schwer eingestuft. Zudem hatten die Studienteilnehmer im letzten Jahr vor Studienbeginn im Durchschnitt über zwei mittelschwere oder schwere Exazerbationen, wovon mindestens eine Exazerbation in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn unter einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS auftreten musste. Demnach entspricht die unmittelbare Vorthherapie der Phase-III-Studien den Empfehlungen der für Deutschland relevanten evidenz- und konsensbasierten medizinischen Leitlinien (NVL und GOLD-Leitlinie). Insgesamt ist somit davon auszugehen, dass die Studienergebnisse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
METREX (MEA117106)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Randomisierungsprozess der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Randomisierung und Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfolgte über ein interaktives Webdialogsystem (*Interactive Web Response System*, IWRS) oder ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System*, IVRS). Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen können. Alle Analysen wurden entweder in den jeweiligen SAPs der Studien präspezifiziert oder gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA und des IQWiG-Methodenpapiers durchgeführt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
	Todesfälle jeglicher Ursache	COPD- Exazerbationen	CAT	EQ-5D-VAS	E-RS:COPD	SGRQ-C	UE
METREX (MEA117106)	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
METREO (MEA117113)	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
MATINEE (208657)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Todesfälle wurden im Rahmen der standardisierten Erhebung der UE erfasst. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben

dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Die Mortalität wurde in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) im Rahmen der Sicherheitsbeurteilung über die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle jeglicher Ursache (einschließlich respiratorischer und kardiovaskulärer Todesursachen) erhoben. Es wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 12 Wochen (METREX und METREO) bzw. 4 Wochen (MATINEE) nach der letzten Dosis auftraten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7). <u>Analysemethode und Ergebnisdarstellung:</u> Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) werden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Für die Analyse der Todesfälle jeglicher Ursache werden in den Einzelstudien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) jeweils die OR, das RR und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert auf Grundlage von Häufigkeitstabellen und des exakten Fisher-Tests berechnet. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erfolgt die Berechnung des OR mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasst die Kovariaten Studie und Studienarm. Die Berechnung des RR mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI und p-Wert erfolgt mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit denselben Kovariaten. Für jeden Studienarm wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis angegeben.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse des Endpunkts „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)	82	1 (1)	90	2 (2)	0,54 [0,05; 6,10]	0,55 [0,05; 5,94]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,999
METREO (MEA117113)	83	2 (2)	87	5 (6)	0,40 [0,08; 2,15]	0,42 [0,08; 2,10]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,444
MATINEE (208657)	403	11 (3)	401	11 (3)	0,99 [0,43; 2,32]	1,00 [0,44; 2,27]	0,00 [-0,02; 0,02]	>0,999

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen

b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.16

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Todesfälle jeglicher Ursache (siehe Tabelle 4-17).

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

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse der Metaanalyse für „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	14 (2)	578	18 (3)	0,78 [0,39; 1,59]	0,79 [0,39; 1,59]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,509	0,606

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.

b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a].

c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.16

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Todesfälle jeglicher Ursache (siehe Tabelle 4-18, Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3).

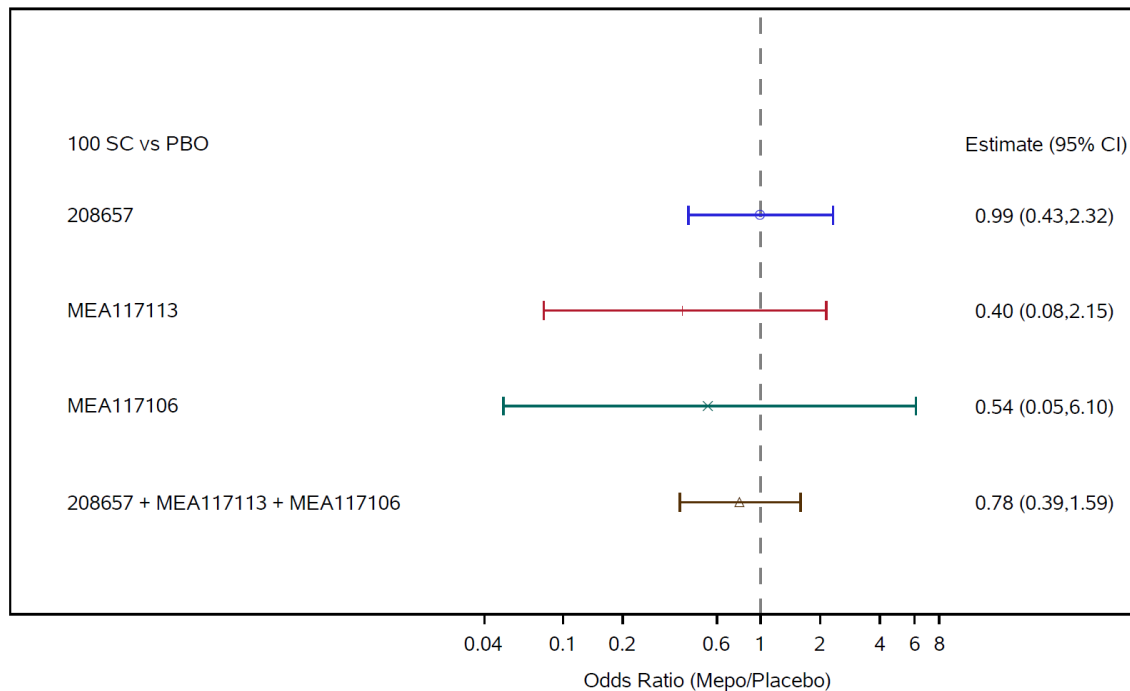


Abbildung 4-2: Forest-Plot für den Endpunkt „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.15

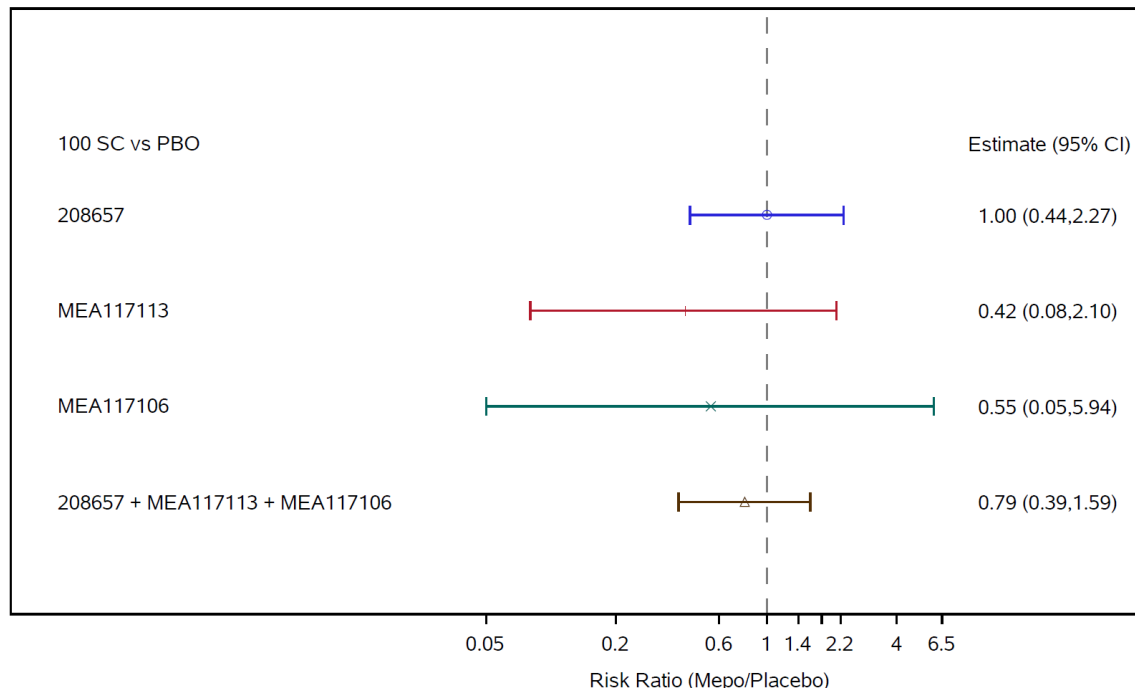


Abbildung 4-3: Forest-Plot für den Endpunkt „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.16

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität: COPD-Exazerbationen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Morbidität: COPD-Exazerbationen“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Eine Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie [4]. Folgende Symptome wurden zur Feststellung einer COPD-Exazerbation in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) herangezogen: • Verschlimmerung von zwei oder mehr der folgenden Hauptsymptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen: ○ Dyspnoe ○ Sputum-Volumen ○ Sputumpurulenz (Farbe) ODER • Verschlimmerung eines der Hauptsymptome zusammen mit einem der folgenden Nebensymptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen: ○ Halsschmerzen ○ Erkältung (Nasenausfluss und/oder Nasenverstopfung) ○ Fieber (Mundtemperatur >37,5°C) ohne andere Ursache ○ Vermehrter Husten ○ Vermehrtes Keuchen Mittelschwere Exazerbationen wurden als Exazerbationen definiert, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderten. Schwere Exazerbationen wurden als Exazerbationen definiert, die einen stationären Krankenhausaufenthalt (d. h. ≥ 24 Std.) erforderten oder zum Tod führten. Mittelschwere und schwere Exazerbationen, die ab Beginn der Studienbehandlung auftraten, wurden in die primäre Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob die Exazerbation auftrat, nachdem ein Studienteilnehmer die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatte. Bei Studienteilnehmern, die die Studie regulär abgeschlossen haben, wurden alle mittelschweren und schweren Exazerbationen, die bis zum Abschluss der Studie auftraten, in die primäre Analyse einbezogen. Bei Studienteilnehmern, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden alle mittelschweren und schweren Exazerbationen, die bis zum Datum des Studienabbruchs auftraten, in die primäre Analyse einbezogen. Diese Studienteilnehmer wurden ab dem Datum des Studienabbruchs bis zum geplanten Abschlussdatum der Studie so betrachtet, als ob sie für diesen Zeitraum fehlende Daten haben. Bei allen Zusammenfassungen und Analysen wurden Exazerbationen, die innerhalb von sieben Tagen nacheinander bei einem bestimmten Studienteilnehmer auftraten, als eine Fortsetzung derselben Exazerbation behandelt und dem höchsten Schweregrad zugeordnet. Als Hospitalisierung wurde definiert,

dass der betroffene Patient in der Regel mindestens über Nacht in der Notaufnahme oder stationär im Krankenhaus zur Beobachtung und/oder Behandlung aufgenommen wurde, weil dies in einer Arztpraxis oder ambulant nicht angebracht gewesen wäre.

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen
- Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation
- Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern
- Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert
- Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt:

- Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert werden mussten
- Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung wegen einer Exazerbation erneut aus beliebigen Gründen hospitalisiert werden mussten

Analysemethode und Ergebnisdarstellung:

Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme.

Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) werden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

Die annualisierten Raten der Exazerbationen werden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigt. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wird zusätzlich die jeweilige Studie als Kovariate ergänzt. Als *Offset*-Variable wird die log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten werden als zufällig fehlend betrachtet (*Missing at Random*, MAR). Es wird für jeden Studienarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die jährliche Rate der Exazerbationen dargestellt. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils das Ratenverhältnis mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie p-Wert aufgeführt.

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wird jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wird zusätzlich die jeweilige Studie als Kovariate ergänzt. Fehlende Daten werden als zufällig zensiert (*Censored at Random*; *Non-informative Censoring*) betrachtet. Für jeden Studienarm wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl (n) sowie der Anteil (%) der Patienten mit

einem Ereignis und die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (P_{Ereignis}) inklusive 95%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die <i>Hazard Ratio</i> (HR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: COPD-Exazerbationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Morbidity: COPD-Exazerbationen“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt

wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Morbidity: COPD-Exazerbationen“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: COPD-Exazerbationen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Morbidität: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95-%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	1,32	90	1,94	0,68 [0,50; 0,92]; 0,013
METREO (MEA117113)	83	1,22	87	1,43	0,85 [0,59; 1,22]; 0,387
MATINEE (208657)	403	0,80	401	1,01	0,79 [0,66; 0,94]; 0,011

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als *Offset*-Variable wurde die $\log_e$ -transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (*Missing at Random*, MAR).

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 211.5

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) betrug die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 1,32 und im Placebo + SoC-Studienarm 1,94. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,013) (siehe Tabelle 4-21).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) betrug die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 1,22 und im Placebo + SoC-Studienarm 1,43. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,85 [0,59; 1,22]; p = 0,387) (siehe Tabelle 4-21).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) betrug die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,80 und im Placebo + SoC-Studienarm 1,01. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]; $p = 0,011$) (siehe Tabelle 4-21).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidität: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt	p-Wert für Interaktion Studie * Behandlung ^b
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	0,98	578	1,25	0,79 [0,68; 0,91]; 0,002	0,683
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Die annualisierte Rate der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl <i>On-Treatment</i>- als auch <i>Off-Treatment</i>-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als <i>Offset</i>-Variable wurde die log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (<i>Missing at Random</i>, MAR). b. Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [a] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.5						

Aus der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) geht im Mepolizumab + SoC-Studienarm eine annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen von 0,98 und im Placebo + SoC-Studienarm von 1,25 hervor. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,79 [0,68; 0,91]; p = 0,002) (siehe Tabelle 4-22 und Abbildung 4-4). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität (p = 0,683).

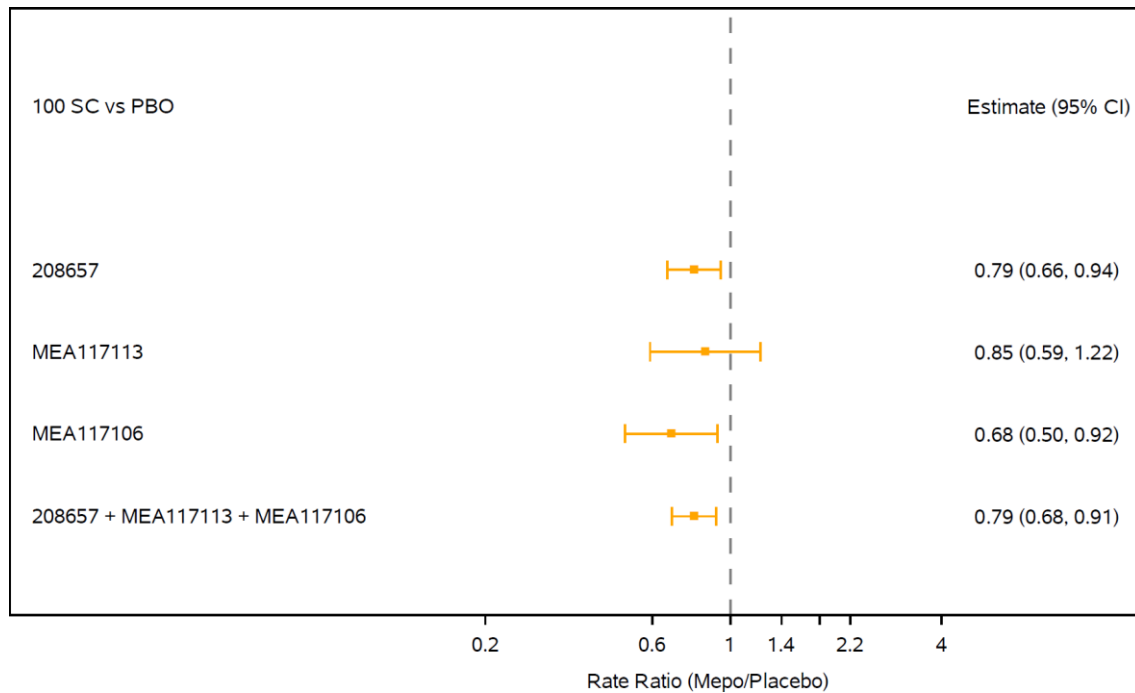


Abbildung 4-4: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.2

4.3.1.3.1.2.2 Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	HR ^c [95%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	47 (57)	58,6 [48,0; 69,5]	90	73 (81)	82,7 [74,1; 89,7]	0,50 [0,34; 0,72]; <0,001
METREO (MEA117113)	83	45 (54)	54,9 [44,5; 65,9]	87	55 (63)	65,8 [55,6; 75,9]	0,83 [0,55; 1,24]; 0,363
MATINEE (208657)	403	202 (50)	64,5 [57,5; 71,4]	401	225 (56)	68,3 [61,4; 74,9]	0,77 [0,64; 0,93]; 0,009

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Patienten mit Ereignis
b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer
c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random; Non-informative Censoring*) betrachtet

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.6

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) war das Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 50 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,50 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-23).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) war das Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 17 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,83 [0,55; 1,24]; $p = 0,363$) (siehe Tabelle 4-23).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) war das Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 23 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,93]; $p = 0,009$) (siehe Tabelle 4-23).

In Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-7 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) dargestellt.

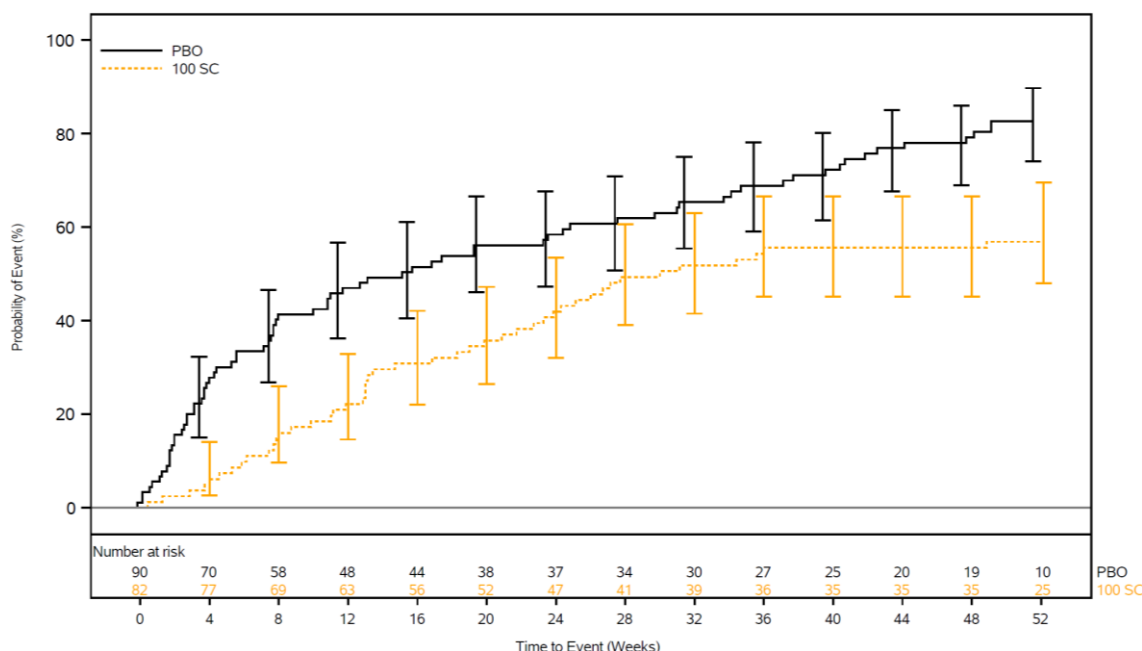


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.3

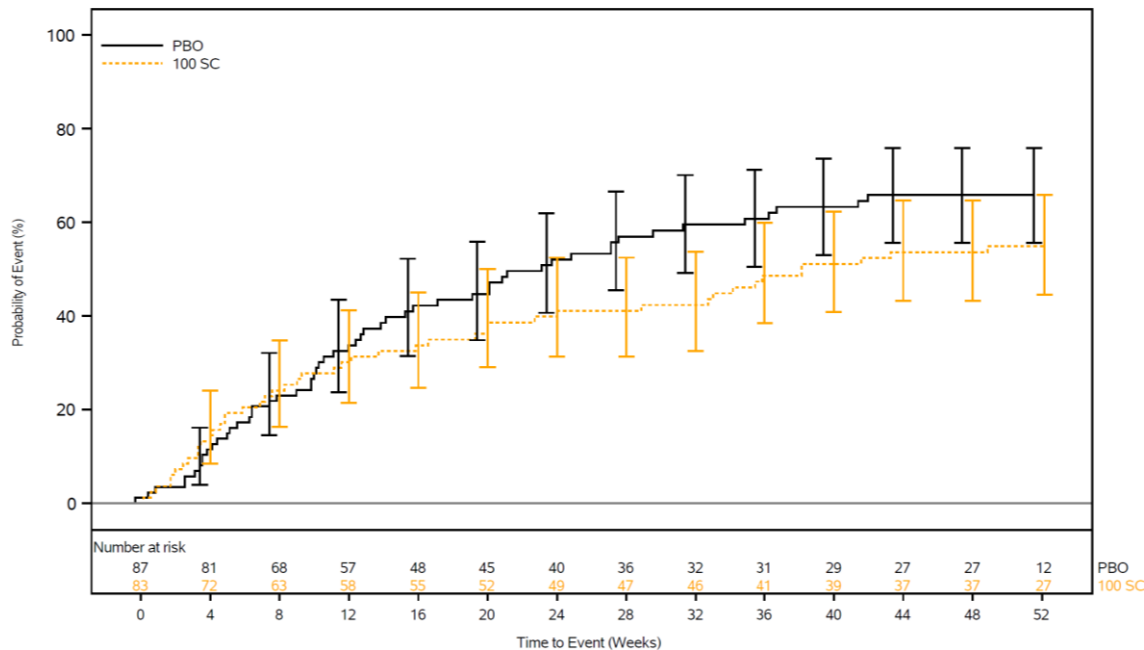


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.3

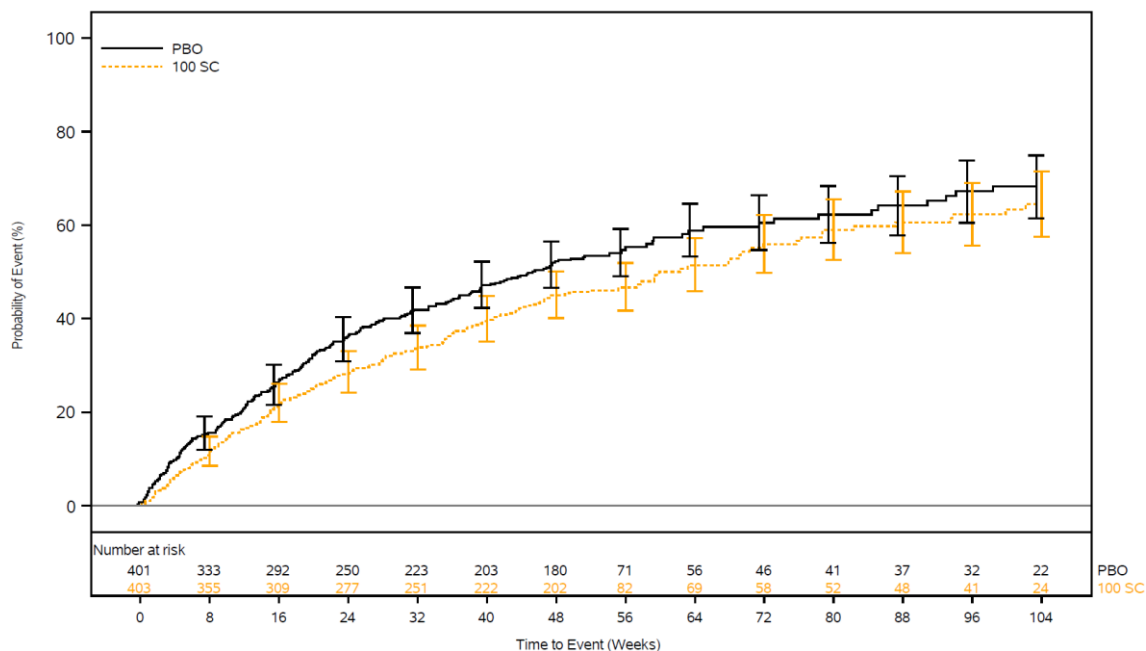


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 20.15

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt	p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^d
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis (%)} ^b [95-%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis (%)} ^b [95-%-KI]	HR ^c [95-%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	295 (52)	66,8 [60,3; 73,1]	578	353 (61)	72,7 [66,8; 78,3]	0,72 [0,62; 0,85]; <0,001	0,136
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Patienten mit Ereignis b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (<i>Censored at Random; Non-informative Censoring</i>) betrachtet. d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [c] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.6								

Basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) war das Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 28 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß (HR [95-%-KI]: 0,72 [0,62; 0,85]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-24, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität ($p = 0,136$).

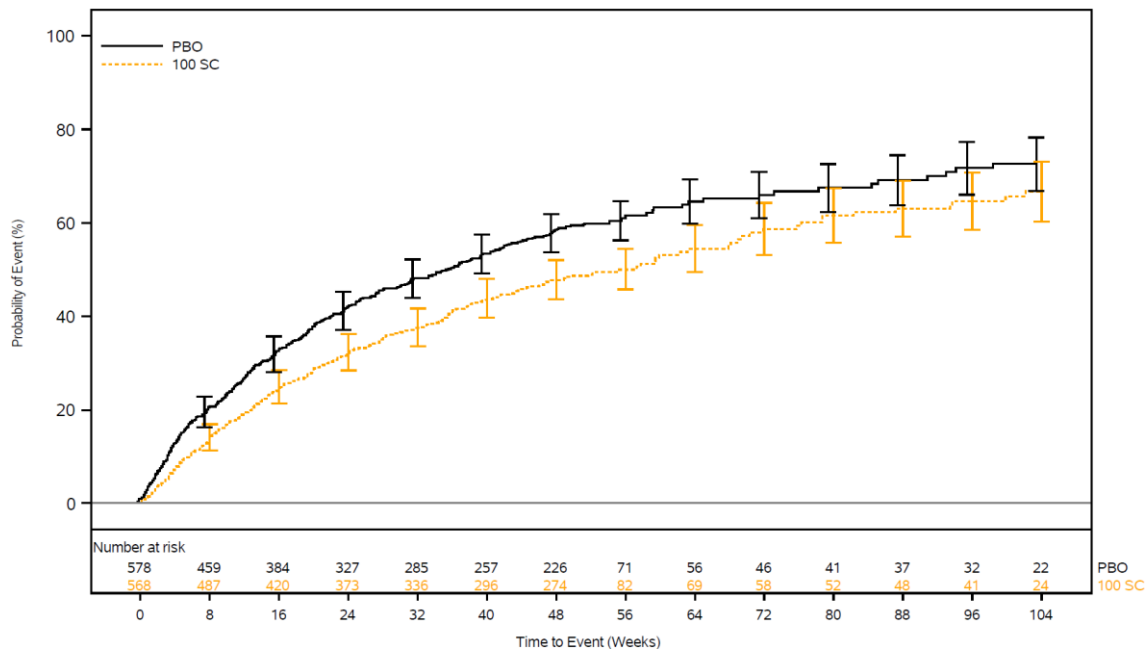


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 20.15

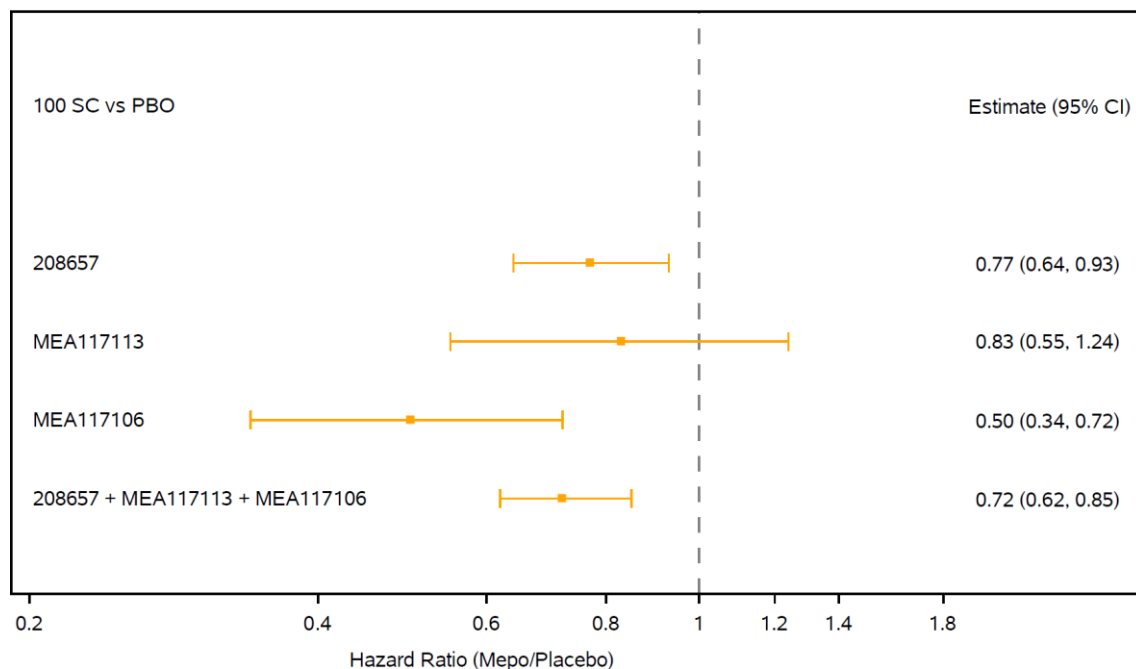


Abbildung 4-9: Forest Plot für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.4

4.3.1.3.1.2.3 Morbidität: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidität: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	0,21	90	0,24	0,88 [0,47; 1,67]; 0,701
METREO (MEA117113)	83	0,16	87	0,25	0,62 [0,26; 1,49]; 0,285
MATINEE (208657)	403	0,13	401	0,20	0,65 [0,43; 0,96]; 0,032

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als *Offset*-Variable wurde die log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (*Missing at Random*, MAR).

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 211.9

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) betrug die annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten, im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,21 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,24. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,88 [0,47; 1,67]; p = 0,701) (siehe Tabelle 4-25).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) betrug die annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten, im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,16 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,25. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber

Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,62 [0,26; 1,49]; $p = 0,285$) (siehe Tabelle 4-25).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) betrug die annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten, im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,13 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,20. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,65 [0,43; 0,96]; $p = 0,032$) (siehe Tabelle 4-25).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt	p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^b
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	0,16	578	0,23	0,71 [0,51; 0,98]; 0,038	0,828
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Die annualisierte Rate der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl <i>On-Treatment</i>- als auch <i>Off-Treatment</i>-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als <i>Offset</i>-Variable wurde die log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (<i>Missing at Random</i>, MAR). b. Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [a] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.9						

Aus der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) geht im Mepolizumab + SoC-Studienarm eine annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten, von 0,16 und im Placebo + SoC-Studienarm von 0,23 hervor. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,71 [0,51; 0,98]; p = 0,038) (siehe Tabelle 4-26 und Abbildung 4-10). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität (p = 0,828).

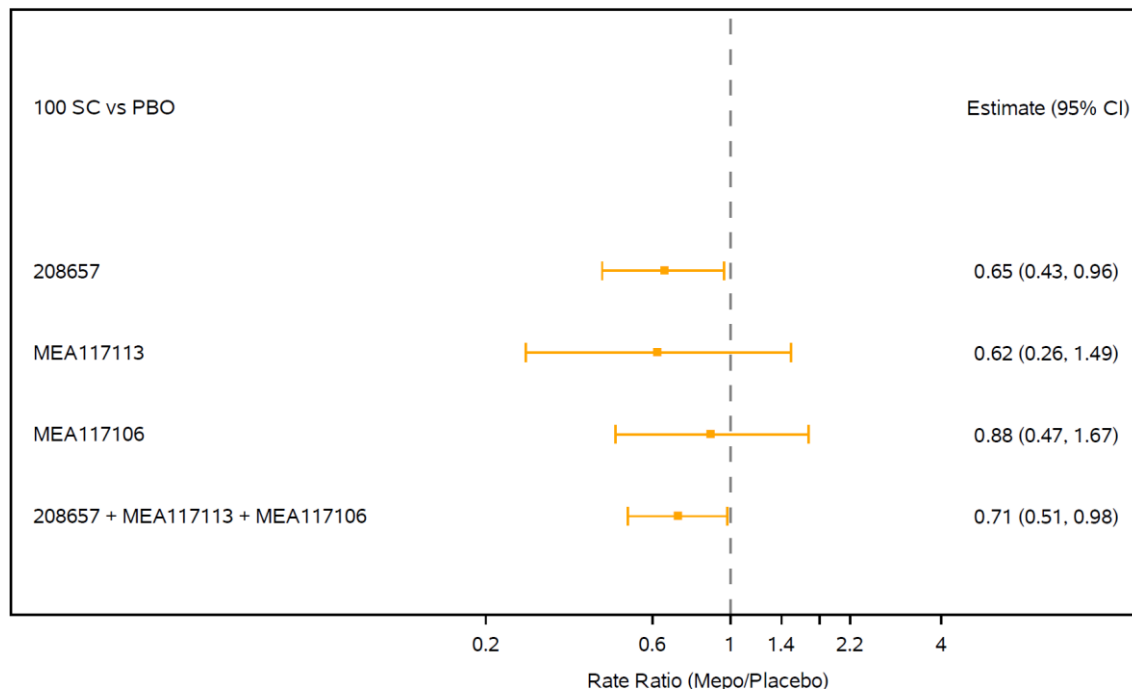


Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualized rate of exacerbations requiring hospitalization or emergency department visit“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.5

4.3.1.3.1.2.4 Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	HR ^c [95%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	15 (18)	18,6 [11,6; 28,9]	90	21 (23)	24,2 [16,2; 34,6]	0,68 [0,36; 1,34]; 0,267
METREO (MEA117113)	83	13 (16)	16,0 [9,6; 25,9]	87	18 (21)	21,8 [14,3; 32,4]	0,81 [0,39; 1,67]; 0,562
MATINEE (208657)	403	56 (14)	17,6 [13,4; 23,0]	401	71 (18)	23,4 [18,2; 29,7]	0,73 [0,51; 1,04]; 0,079

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Patienten mit Ereignis
b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer
c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random; Non-informative Censoring*) betrachtet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.10

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) war das Risiko einer Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 32 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,68 [0,36; 1,34]; p = 0,267) (siehe Tabelle 4-27).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) war das Risiko einer Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 19 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,81 [0,39; 1,67]; p = 0,562) (siehe Tabelle 4-27).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) war das Risiko einer Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 27 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,04]; $p = 0,079$) (siehe Tabelle 4-27).

In Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-13 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) dargestellt.

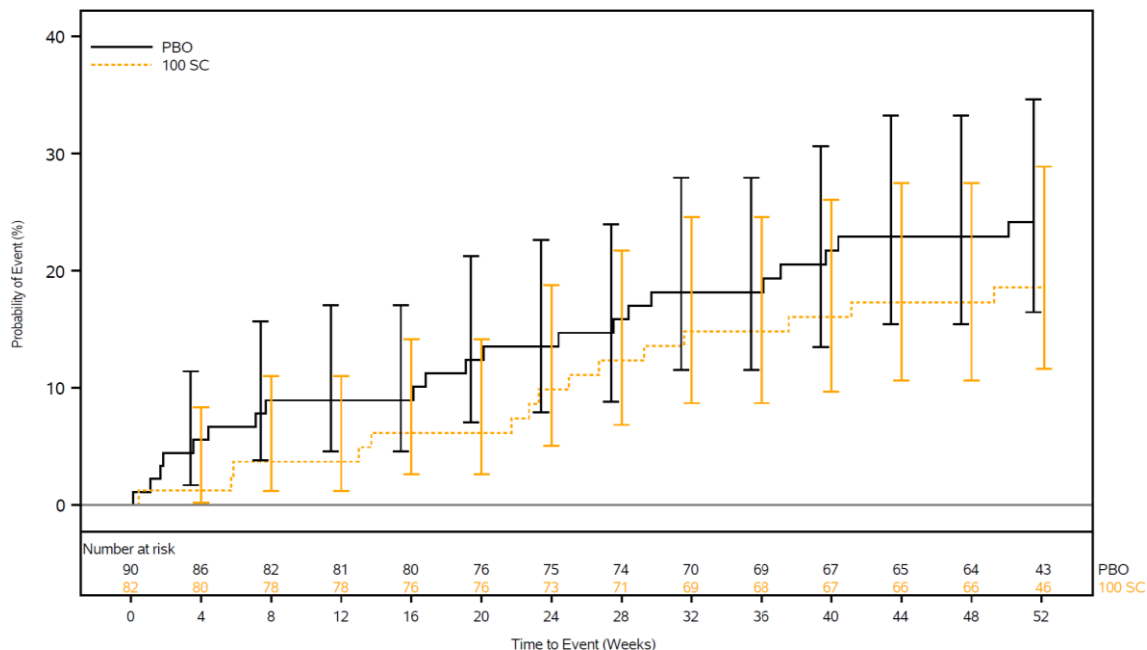


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.6

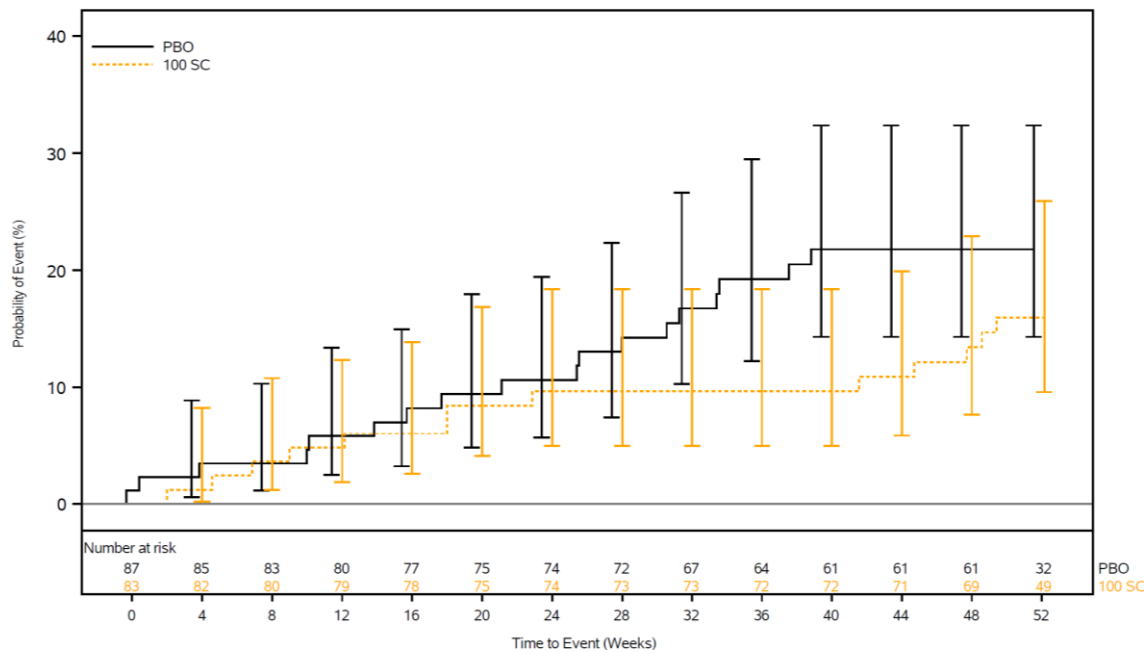


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.6

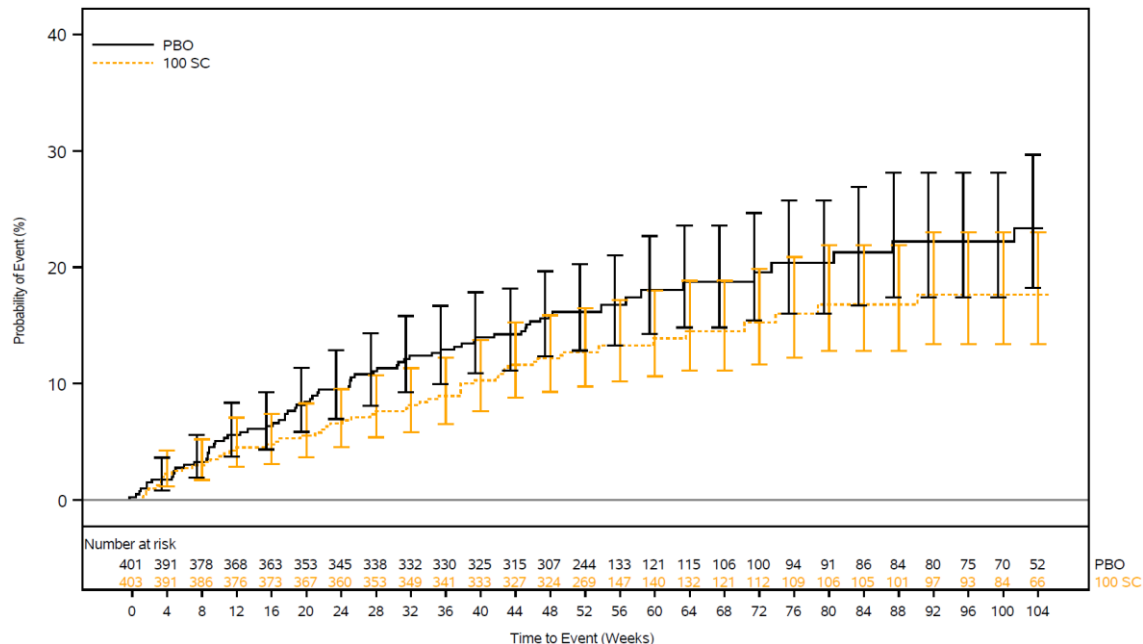


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.6

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt	p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^d
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	HR ^c [95%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	84 (15)	18,9 [14,9; 23,9]	401	110 (19)	25,3 [20,3; 31,1]	0,74 [0,56; 0,98]; 0,037	>0,999
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Patienten mit Ereignis b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (<i>Censored at Random; Non-informative Censoring</i>) betrachtet d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [c] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.10								

Basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) war das Risiko einer Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 26 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil von geringem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]; p = 0,037) (siehe Tabelle 4-28, Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität (p > 0,999).

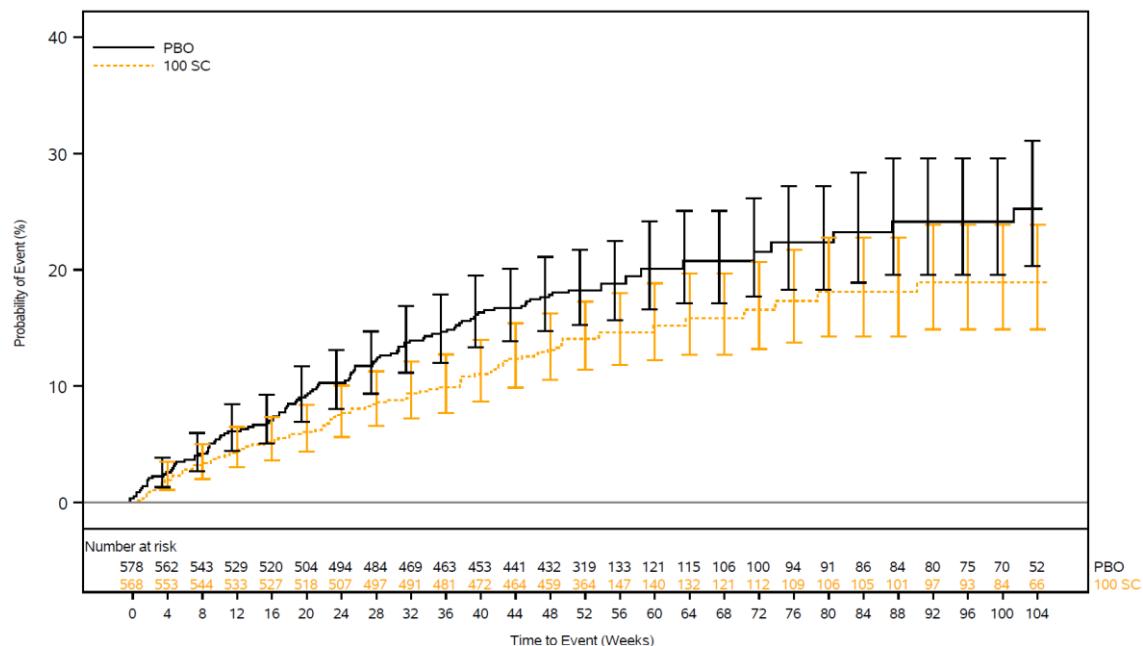


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.6

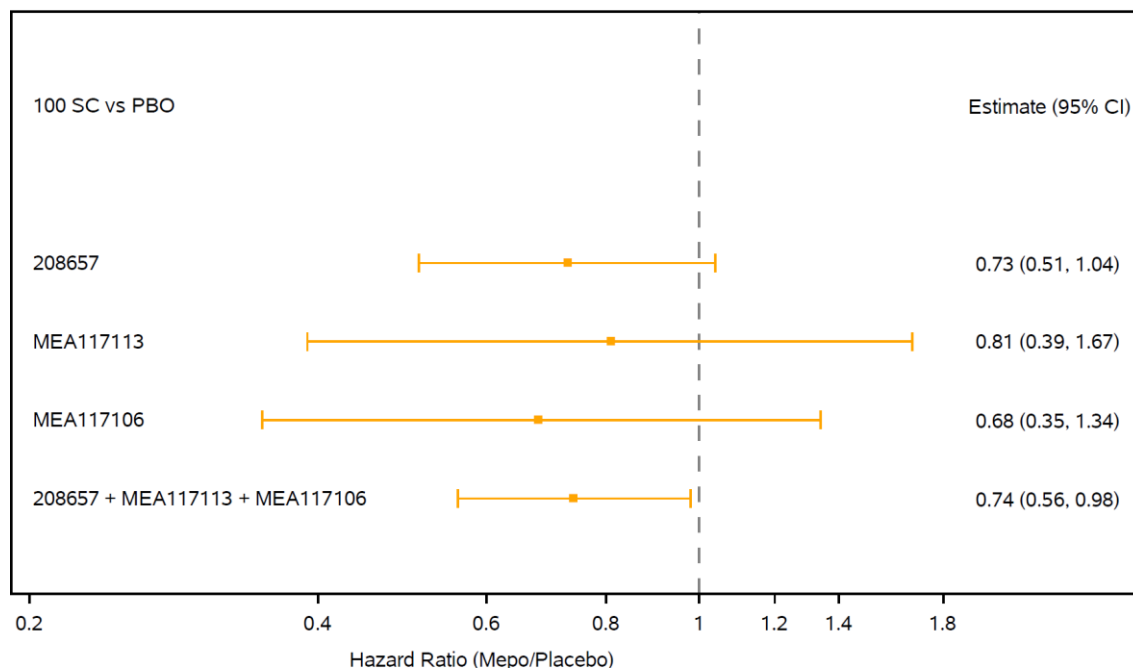


Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.7

4.3.1.3.1.2.5 Morbidität: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidität: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95-%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	0,16	90	0,19	0,85 [0,41; 1,77]; 0,668
METREO (MEA117113)	83	0,10	87	0,13	0,75 [0,28; 1,99]; 0,568
MATINEE (208657)	403	0,10	401	0,15	0,66 [0,43; 1,01]; 0,055

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als *Offset*-Variable wurde die $\log_e$ -transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (*Missing at Random*, MAR).

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 211.13

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) betrug die annualisierte Rate der schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,16 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,19. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,85 [0,41; 1,77]; p = 0,668) (siehe Tabelle 4-29).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) betrug die annualisierte Rate der schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,10 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,13. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,75 [0,28; 1,99]; p = 0,568) (siehe Tabelle 4-29).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) betrug die annualisierte Rate der schweren Exazerbationen im Mepolizumab + SoC-Studienarm 0,10 und im Placebo + SoC-Studienarm 0,15. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,66 [0,43; 1,01]; $p = 0,055$) (siehe Tabelle 4-29).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt	p-Wert für Interaktion Studie * Behandlung ^b
	N	Jährliche Rate	N	Jährliche Rate	Ratenverhältnis ^a [95%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	0,13	578	0,17	0,75 [0,52; 1,07]; 0,113	0,931
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Die annualisierte Rate der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl <i>On-Treatment</i>- als auch <i>Off-Treatment</i>-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Als <i>Offset</i>-Variable wurde die log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend betrachtet (<i>Missing at Random</i>, MAR). b. Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [a] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.13						

Aus der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) geht im Mepolizumab + SoC-Studienarm eine annualisierte Rate der schweren Exazerbationen von 0,13 und im Placebo + SoC-Studienarm von 0,17 hervor. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,75 [0,52; 1,07]; p = 0,113) (siehe Tabelle 4-30 und Abbildung 4-16). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität (p = 0,931).

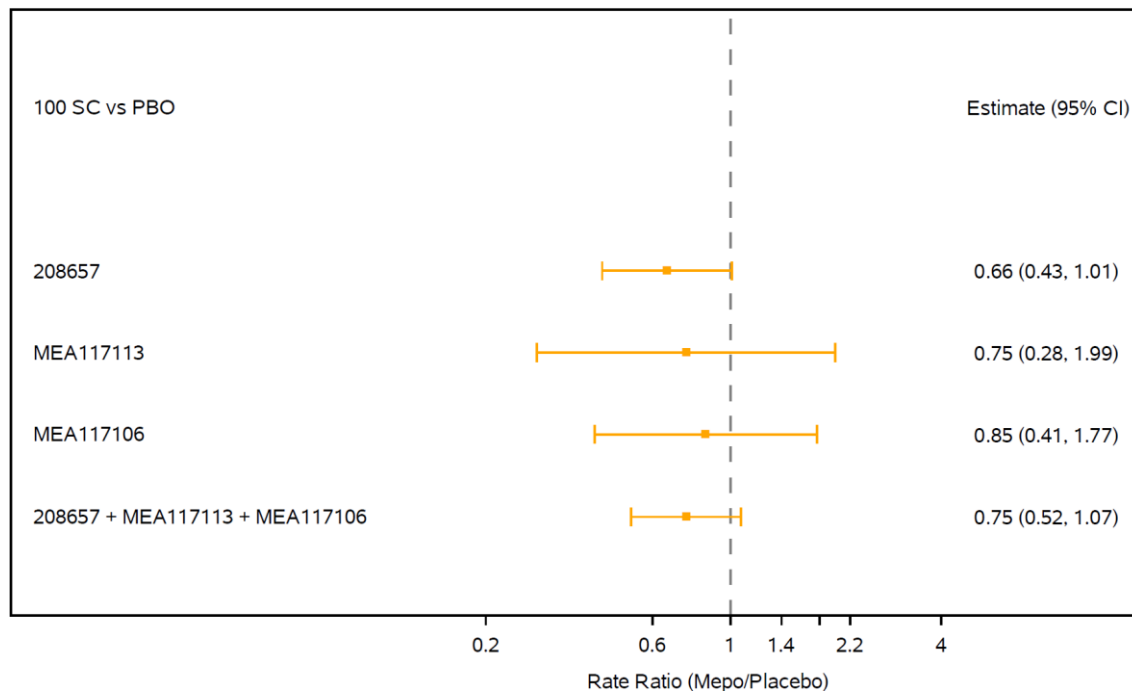


Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ratenverhältnis]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.8

4.3.1.3.1.2.6 Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis} (%) ^b [95%-KI]	HR ^c [95%-KI]; p-Wert
METREX (MEA117106)	82	12 (15)	14,8 [8,7; 24,6]	90	17 (19)	19,8 [12,8; 29,9]	0,71 [0,33; 1,50]; 0,368
METREO (MEA117113)	83	10 (12)	12,4 [6,8; 21,8]	87	14 (16)	16,9 [10,4; 26,9]	0,78 [0,34; 1,79]; 0,556
MATINEE (208657)	403	46 (11)	15,4 [11,3; 20,8]	401	59 (15)	20,3 [15,3; 26,6]	0,74 [0,50; 1,08]; 0,120

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

a: Patienten mit Ereignis
b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer
c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random; Non-informative Censoring*) betrachtet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.14

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) war das Risiko einer schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 29 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,71 [0,33; 1,50]; p = 0,368) (siehe Tabelle 4-31).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) war das Risiko einer schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 22 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,78 [0,34; 1,79]; p = 0,556) (siehe Tabelle 4-31).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) war das Risiko einer schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 26 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,74 [0,50; 1,08]; $p = 0,120$) (siehe Tabelle 4-31).

In Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-19 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) dargestellt.

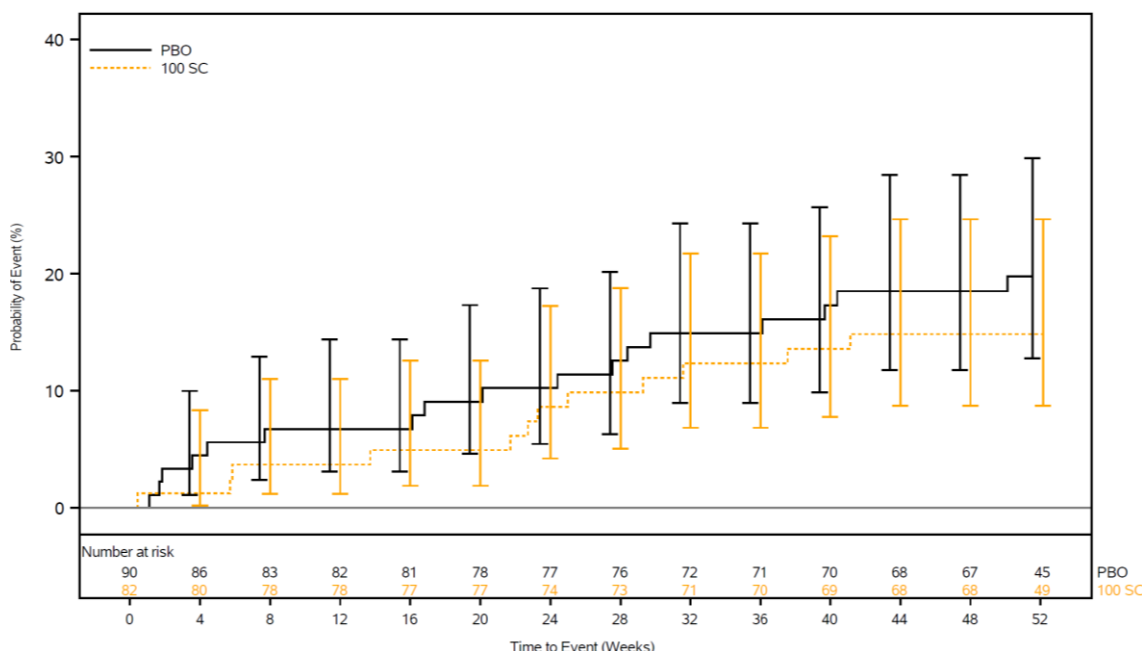


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus der RCT METREX mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.9

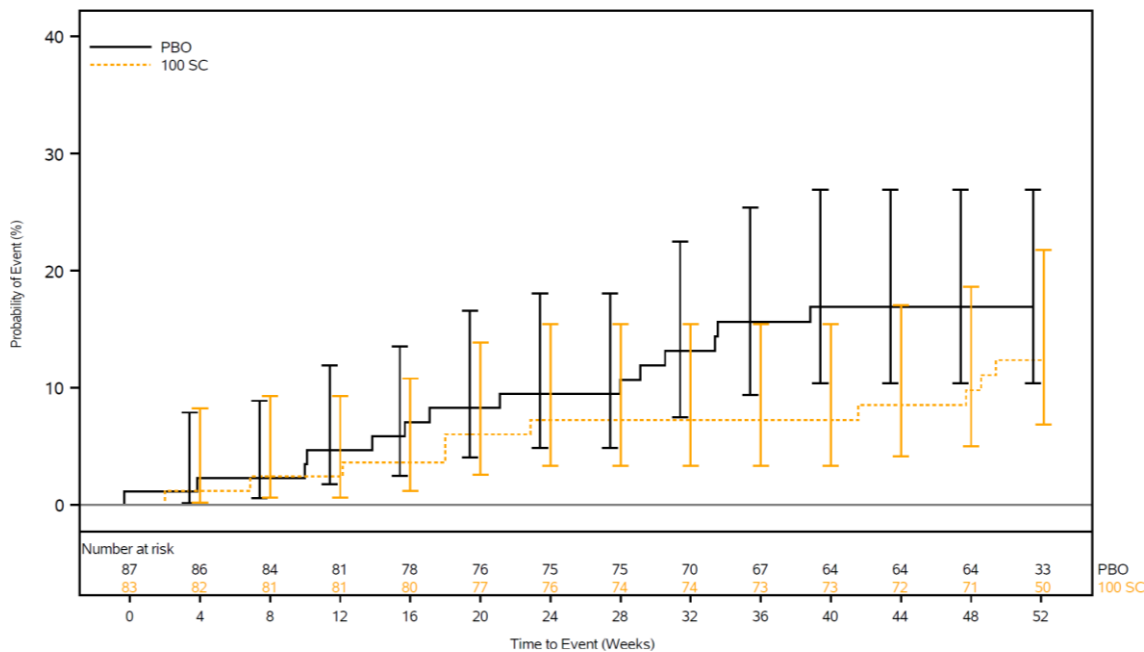


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Time to first severe exacerbation“ aus der RCT METREO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.9

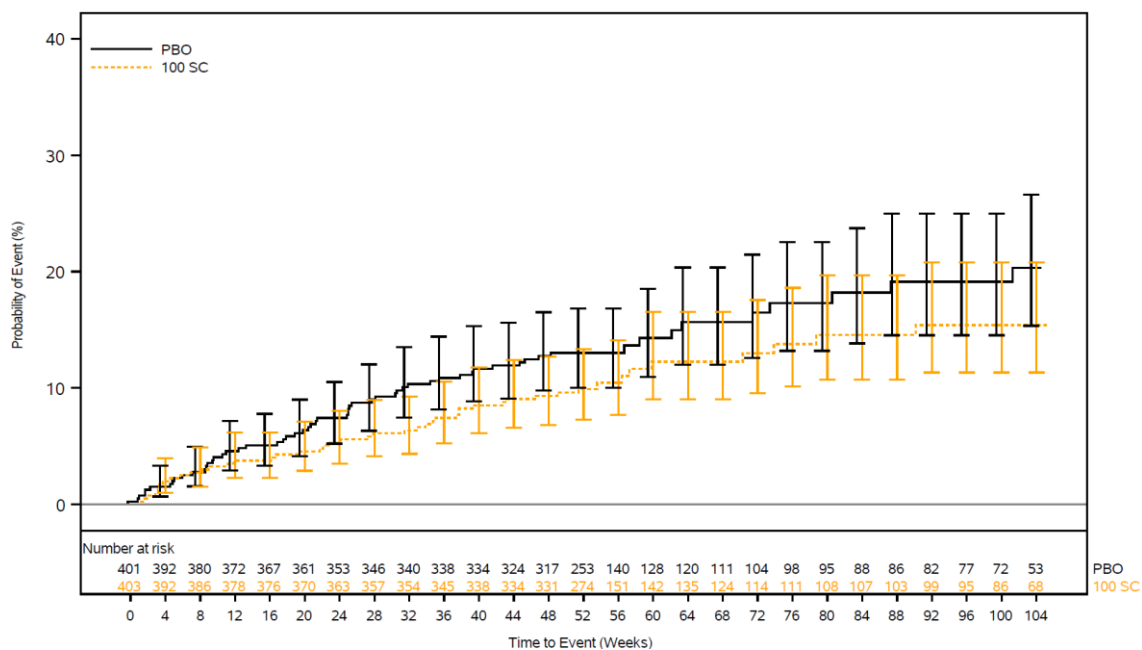


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Time to first severe exacerbation“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.9

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt	p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^d
	N	n ^a (%)	P _{Ereignis (%)} ^b [95-%-KI]	N	n ^a (%)	P _{Ereignis (%)} ^b [95-%-KI]	HR ^c [95-%-KI]; p-Wert	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	68 (12)	16,4 [12,5; 21,5]	578	90 (16)	21,8 [17,0; 27,7]	0,73 [0,53; 1,01]; 0,055	0,998
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. a: Patienten mit Ereignis b: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer c: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (<i>Censored at Random; Non-informative Censoring</i>) betrachtet d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [c] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.14								

Basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) war das Risiko einer schweren Exazerbation im Mepolizumab + SoC-Studienarm um 27 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Somit zeigt sich hinsichtlich dieser schwerwiegenden Symptomatik für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC ein numerischer Vorteil (HR [95-%-KI]: 0,73 [0,53; 1,01]; p = 0,055) (siehe Tabelle 4-32, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) gleichgerichtet und ohne bedeutsame Heterogenität (p = 0,998).

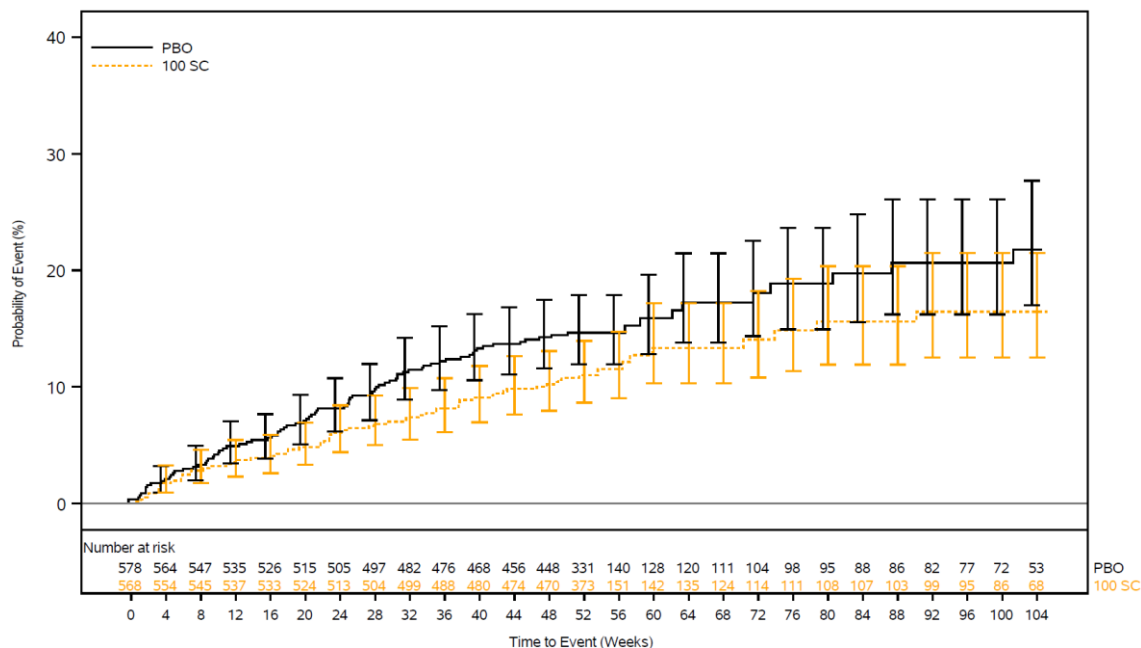


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven der Metaanalyse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.9

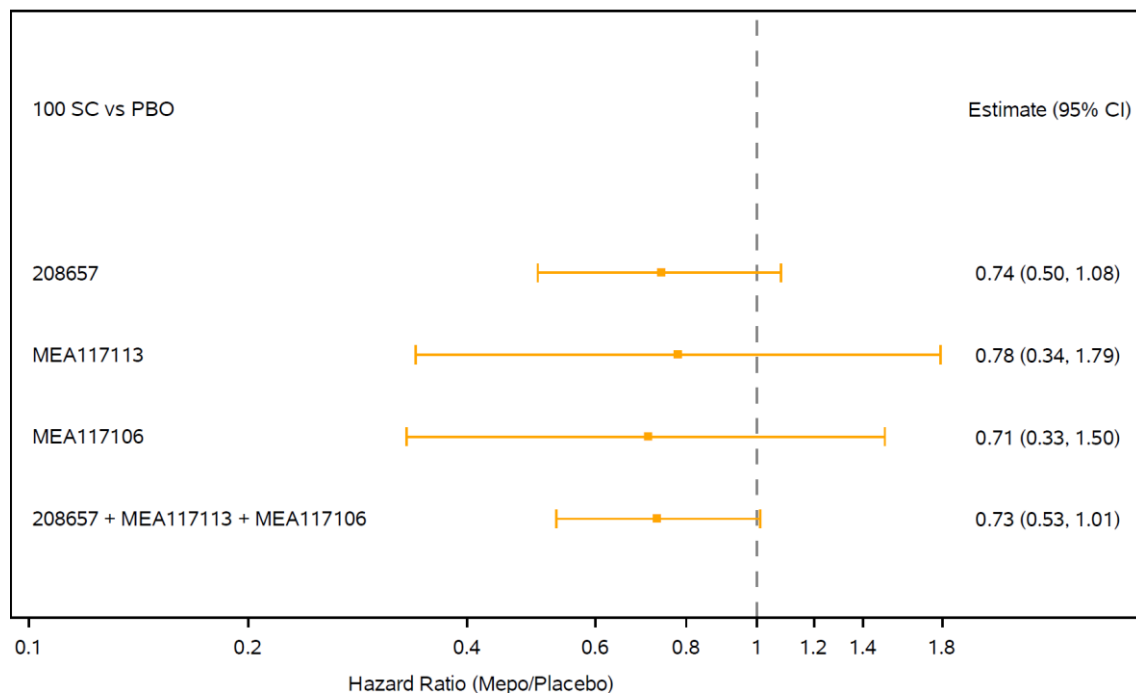


Abbildung 4-21: Forest-Plot Kurven für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.10

4.3.1.3.1.3 Morbidität: CAT – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: CAT“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Der CAT ist ein Fragebogen mit 8 Items und wird zur Erfassung des Gesundheitszustands von COPD-Patienten verwendet [22]. Die Studienteilnehmer bewerten pro Item ihre Erfahrungen auf einer 6-Punkte-Skala, die von 0 Skalenpunkten (keine Beeinträchtigung) bis 5 Skalenpunkten (maximale Beeinträchtigung) reicht und einen Wertebereich von 0 – 40 Skalenpunkten aufweist. Höhere Punktzahlen bedeuten eine stärkere Krankheitslast. Die Erhebung erfolgte während der Visiten. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Anteil der Responder beim CAT • Veränderung gegenüber Baseline im CAT <u>Analysemethode und Ergebnisdarstellung:</u> Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es werden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. Für den Anteil der Responder beim CAT werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den CAT-Score eine klinische Relevanzschwelle von 6 Punkten. Studienteilnehmer, die vor Woche 52 aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Es werden jeweils die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline im CAT basiert auf einem <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Für jeden Studienarm werden die Anzahl an Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt (n) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>, SD) zur Baseline angegeben. Weiterhin wird die Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive SD sowie das adjustierte <i>Least Square Mean</i> (LS Mean) inklusive Standardfehler (<i>Standard Error</i>, SE) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95%-KI, angegeben.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: CAT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Morbidity: CAT“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Visiten bei ≥ 70 % (siehe Anhang 4-G Tabelle 111.23), sodass die Ergebnisse als aussagekräftig zu betrachten sind. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Morbidity: CAT“ als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität: Anteil der Responder beim CAT

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidität: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt			
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95%-KI]	RR ^d [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
METREX (MEA117106)	82	78	19 (24)	90	85	17 (20)	0,67 [0,29; 1,56]	0,80 [0,41; 1,54]	-0,06 [-0,47; 0,35]	0,499
METREO (MEA117113)	83	80	21 (26)	87	86	9 (10)	0,30 [0,13; 0,74]	0,40 [0,18; 0,88]	-0,17 [-0,58; 0,25]	0,024
MATINEE (208657)	403	391	106 (27)	401	394	110 (28)	1,07 [0,76; 1,50]	1,04 [0,80; 1,36]	0,01 [-0,17; 0,20]	0,762
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten. b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Verringerung) des CAT-Scores von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert. c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.16										

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder beim CAT (siehe Tabelle 4-35).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) zeigt sich für den Anteil der Responder beim CAT ein statistisch signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,88]; $p = 0,024$) (siehe Tabelle 4-35).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder beim CAT (siehe Tabelle 4-35).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^e
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95%-KI]	RR ^d [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	549	146 (27)	578	565	136 (24)	0,87 [0,65; 1,16]	0,92 [0,72; 1,16]	-0,02 [-0,18; 0,13]	0,458	0,054

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.

b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Verringerung) des CAT-Scores von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c].

e: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [d] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.16

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder beim CAT (siehe Tabelle 4-36, Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23).

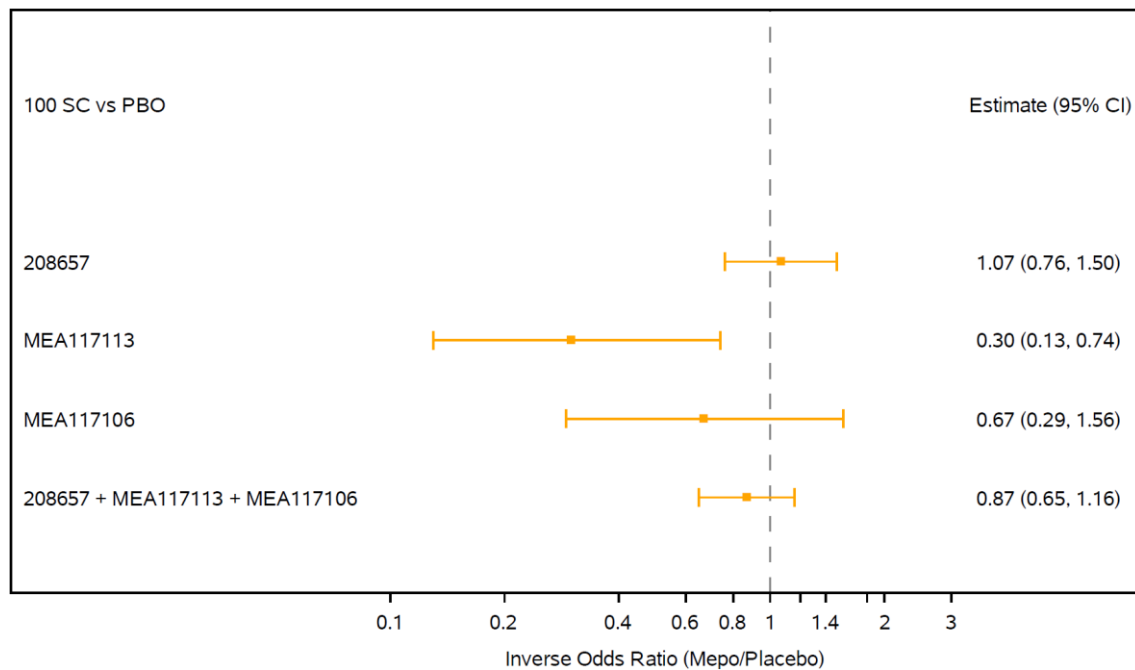


Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.11

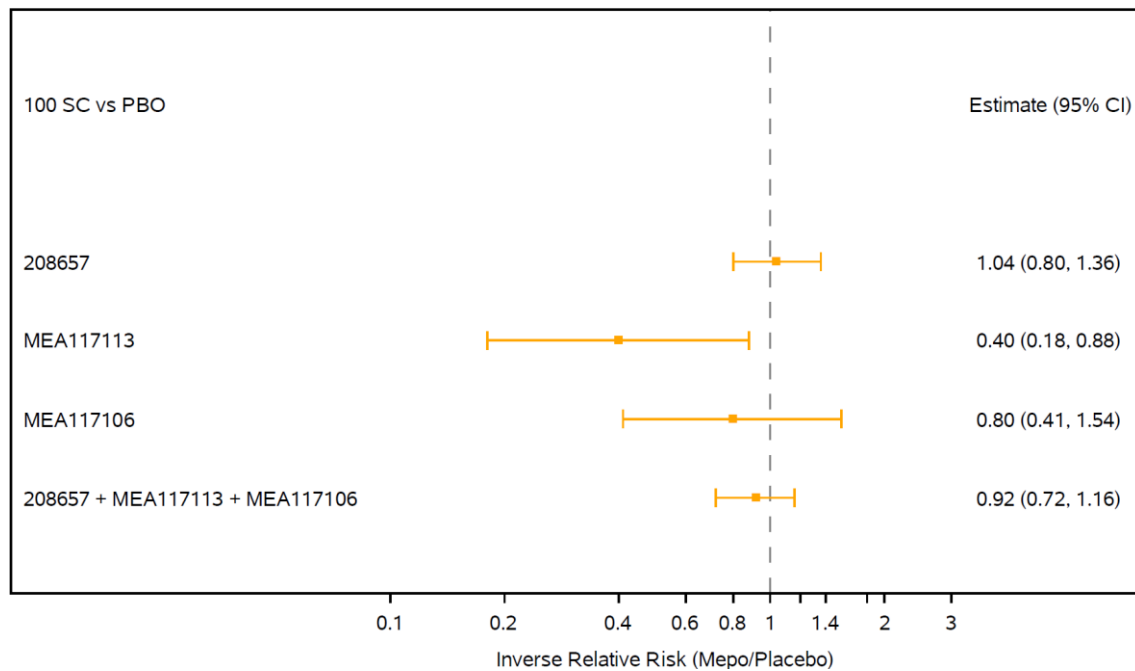


Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder beim CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.12

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

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im CAT

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt	
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)			
METREX (MEA117106)	78	18,8 (7,90)	69	-1,8 (6,85)	17,0 (0,69)	85	19,4 (8,10)	70	-0,9 (7,80)	18,7 (0,69)	-1,6 [-3,56; 0,30] 0,098	-0,28 [-0,62; 0,05]
METREO (MEA117113)	80	19,4 (7,42)	71	-2,4 (6,44)	16,8 (0,72)	86	19,3 (7,39)	66	-0,9 (5,85)	18,2 (0,72)	-1,4 [-3,38; 0,63]; 0,178	-0,23 [-0,57; 0,11]
MATINEE (208657)	391	19,2 (6,97)	334	-2,4 (7,42)	17,0 (0,34)	394	19,1 (6,75)	337	-2,6 (6,86)	16,6 (0,34)	0,3 [-0,60; 1,28]; 0,478	0,05 [-0,10; 0,21]
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.15, 211.17												

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Baseline im CAT (siehe Tabelle 4-37, Anhang 4-G Abbildung 20.23).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt		
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^d
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)				
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	549	19,1 (7,17)	474	-2,3 (7,19)	17,0 (0,28)	565	19,2 (7,05)	473	-2,1 (6,90)	17,2 (0,28)	-0,2 [-0,99; 0,58]; 0,610	-0,03 [-0,16; 0,09]	0,028
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.15, 211.17													

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline im CAT (siehe Tabelle 4-38, Abbildung 4-24 und Abbildung 4-25).

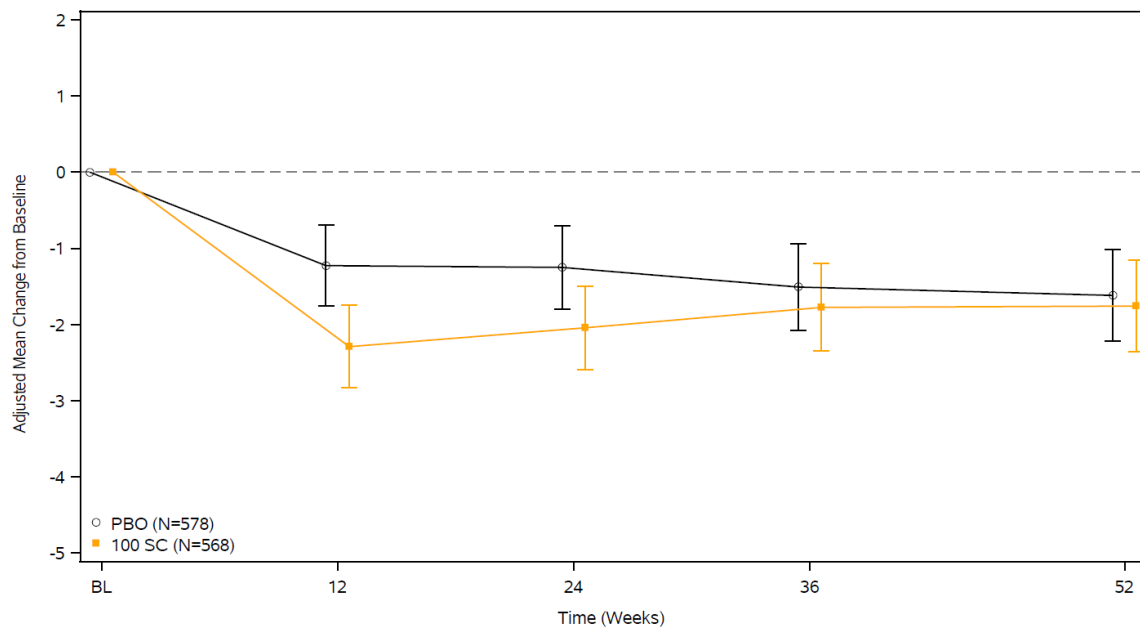


Abbildung 4-24: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 20.23

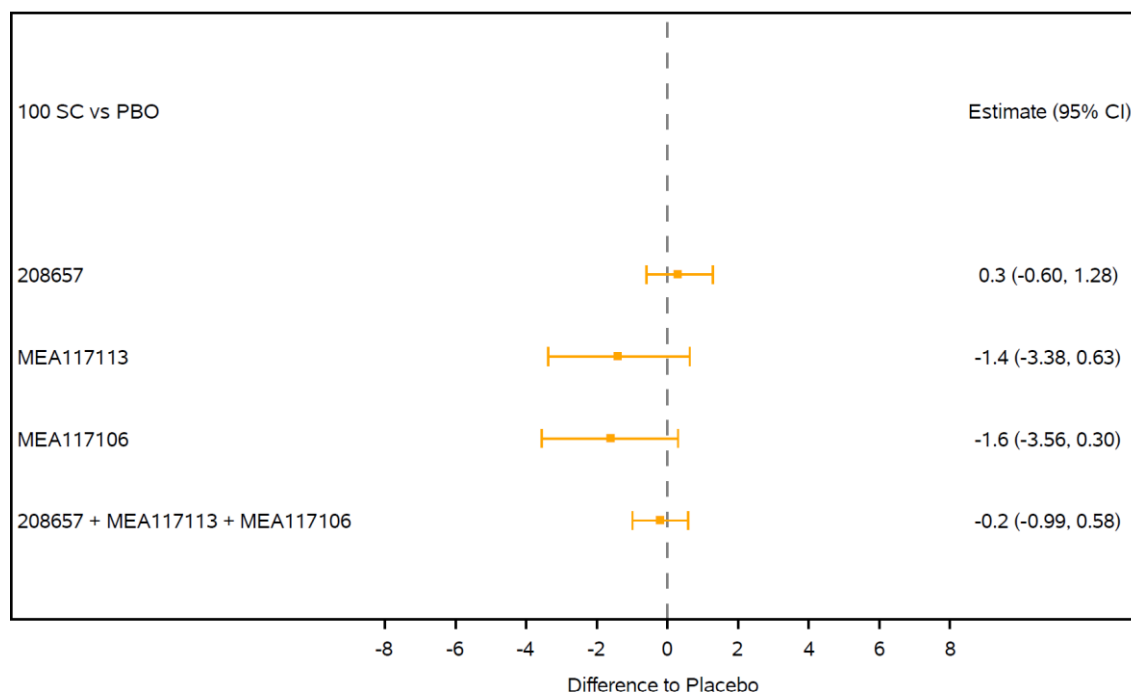


Abbildung 4-25: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline im CAT“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.13

4.3.1.3.1.4 Morbidity: EQ-5D-VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidity: EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Der EQ-5D ist ein zweiteiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung durch den Patienten und stellt ein standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands dar [25]. Der erste Teil besteht aus dem deskriptiven System, das 5 Items zu 5 Dimensionen umfasst. Der zweite Teil des Fragebogens enthält eine VAS, mit der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) beurteilen. Die Erhebung erfolgte während der Visiten. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: - Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS - Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS

Analysemethode und Ergebnisdarstellung:

Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme.

Es werden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Für den Anteil der Responder in der EQ-5D-VAS werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für die EQ-5D-VAS eine klinische Relevanzschwelle von 15 Punkten. Studienteilnehmer, die vor Woche 52 aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Es werden jeweils die *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.

Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS basiert auf einem *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Für jeden Studienarm werden die Anzahl an Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt (n) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) zur Baseline angegeben. Weiterhin wird die Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive SD sowie das adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (*Standard Error*, SE) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95%-KI, angegeben.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Morbidity: EQ-5D-VAS“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Visiten bei ≥ 70 % (siehe Anhang 4-G Tabelle 111.26), sodass die Ergebnisse als aussagekräftig zu betrachten sind. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Morbidity: EQ-5D-VAS“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: EQ-5D-VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt			
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95-%-KI]	RR ^d [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^d
METREX (MEA117106)	82	78	19 (24)	90	85	22 (26)	1,22 [0,54; 2,77]	1,20 [0,64; 2,25]	0,01 [-0,40; 0,41]	0,567
METREO (MEA117113)	83	80	18 (23)	87	86	15 (17)	0,55 [0,24; 1,26]	0,65 [0,33; 1,31]	-0,10 [-0,52; 0,31]	0,234
MATINEE (208657)	403	367	88 (24)	401	368	74 (20)	0,80 [0,55; 1,16]	0,85 [0,63; 1,16]	-0,03 [-0,23; 0,16]	0,316

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.

b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Verringerung) des EQ-5D-VAS-Scores von ≥ 15 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c].

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.25

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS (siehe Tabelle 4-41).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^e
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95%-KI]	RR ^d [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	525	125 (24)	578	539	111 (21)	0,81 [0,59; 1,10]	0,87 [0,68; 1,13]	-0,04 [-0,20; 0,12]	0,296	0,535

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.

b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Verringerung) des EQ-5D-VAS-Scores von ≥ 15 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c].

e: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [d] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.25

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS (siehe Tabelle 4-42, Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27).

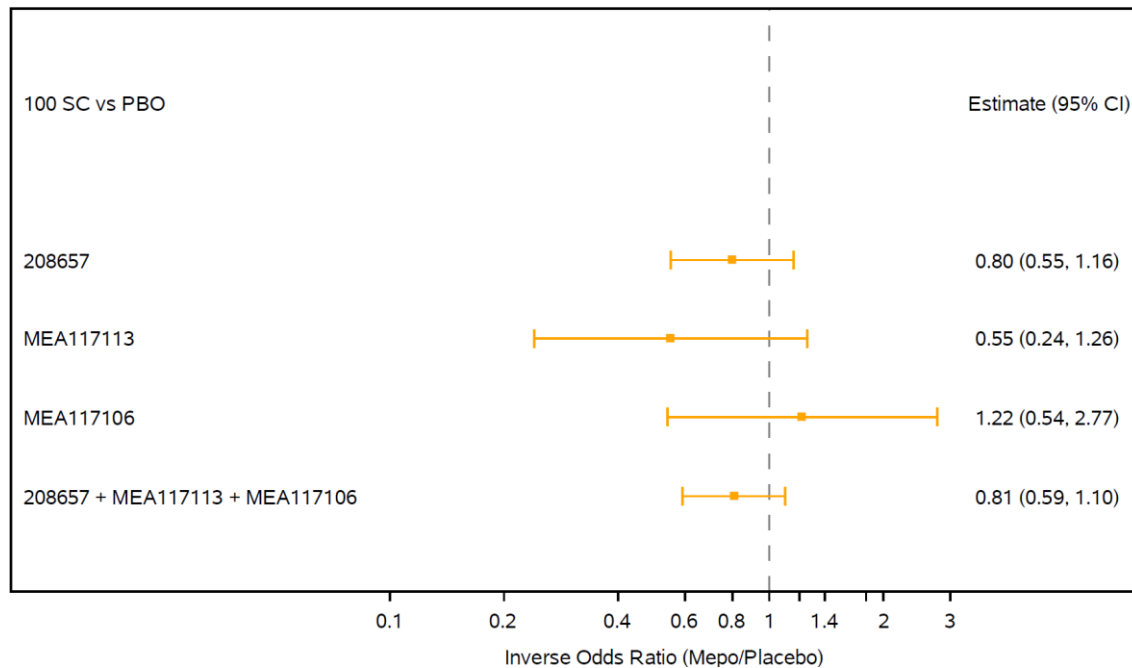


Abbildung 4-26: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.18

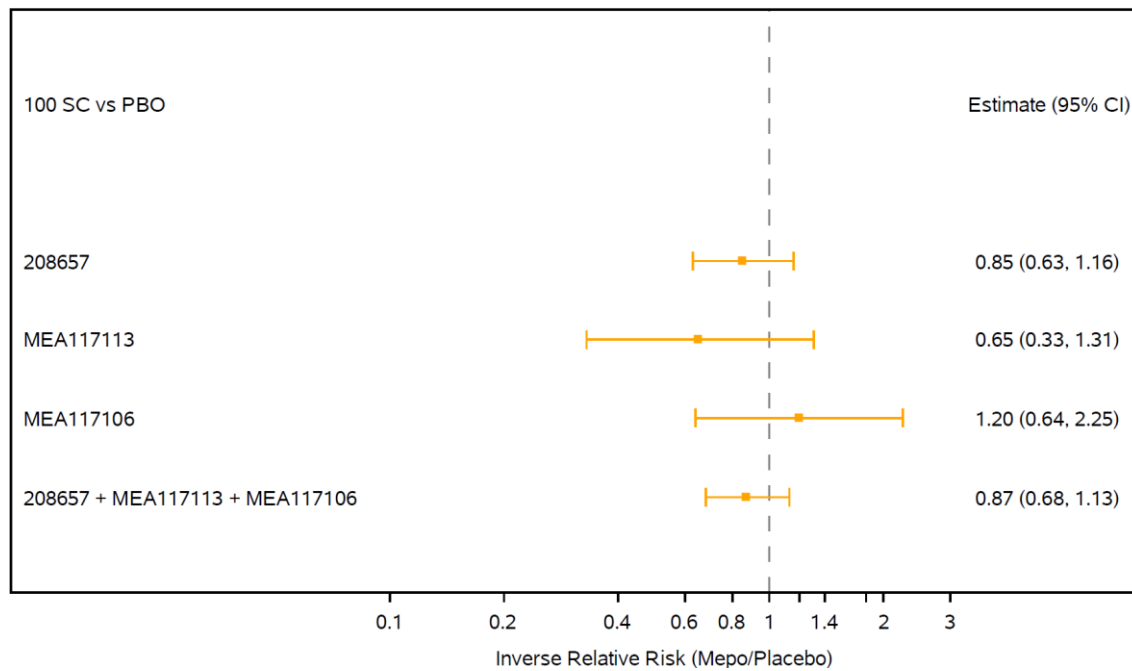


Abbildung 4-27: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.19

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

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt	
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)			
METREX (MEA117106)	78	61,3 (19,41)	70	8,5 (16,51)	69,3 (1,69)	85	60,9 (16,58)	71	7,5 (18,23)	67,6 (1,68)	1,7 [-2,98; 6,43]; 0,470	0,12 [-0,21; 0,45]
METREO (MEA117113)	80	65,1 (16,82)	72	3,5 (17,17)	67,4 (1,73)	86	60,1 (14,91)	69	5,5 (16,03)	66,6 (1,76)	0,8 [-4,06; 5,72]; 0,738	0,06 [-0,27; 0,39]
MATINEE (208657)	366	60,1 (16,86)	316	4,8 (18,99)	65,3 (0,94)	368	60,9 (17,54)	316	2,1 (19,35)	63,1 (0,94)	2,2 [-0,40; 4,83]; 0,097	0,13 [-0,02; 0,29]
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.24, 211.26												

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS (siehe Tabelle 4-43).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Metaanalyse für „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt		
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^d
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)				
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	524	61,0 (17,32)	458	5,2 (18,38)	66,3 (0,75)	539	60,8 (16,97)	456	3,5 (18,79)	64,4 (0,75)	1,9 [-0,17; 3,97]; 0,073	0,12 [-0,01; 0,25]	0,587
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.24, 211.26													

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS (siehe Tabelle 4-44 und Abbildung 4-28).

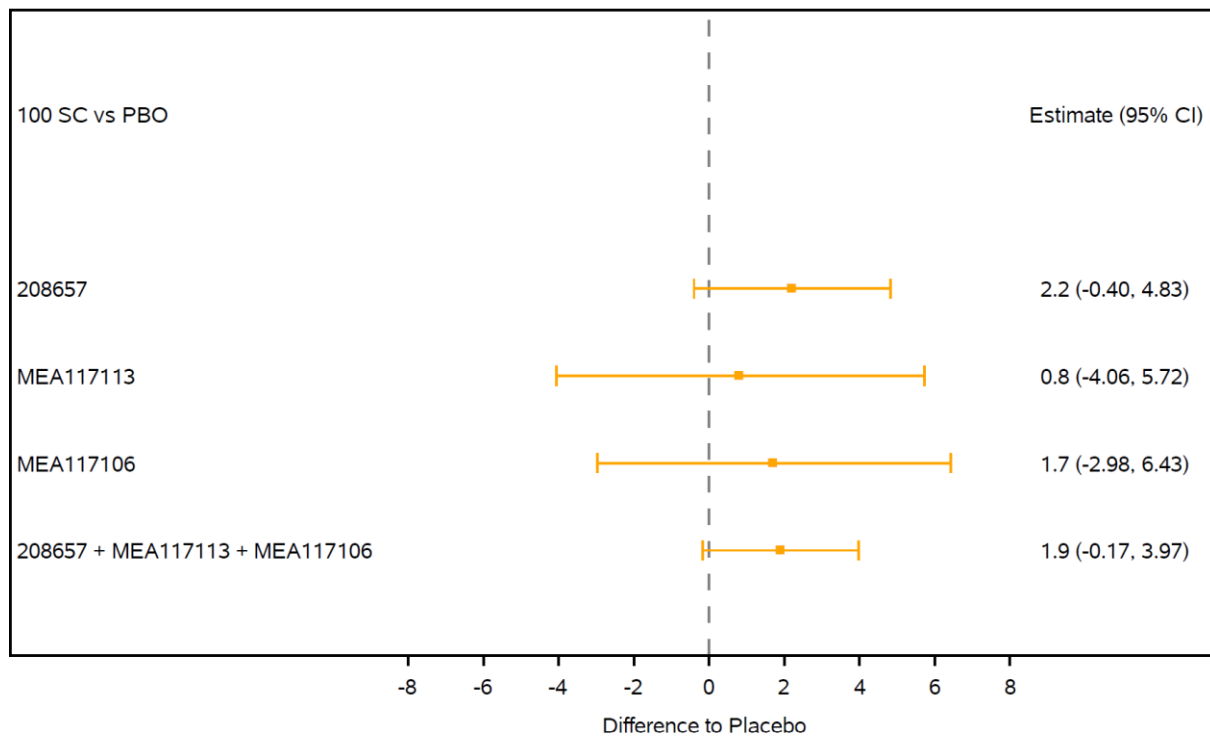


Abbildung 4-28: Forest-Plot für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.20

4.3.1.3.1.5 Morbidität: E-RS:COPD – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: E-RS:COPD“

Studie	Operationalisierung
MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Der E-RS:COPD wurde ausschließlich in der Studie MATINEE (208657) verwendet, um den Behandlungseffekt auf die Schwere von respiratorischen Symptomen der Studienteilnehmer zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus 11 Items des EXACT-Instruments und bildet ein eigenständiges Instrument [27]. Die Erhebung erfolgte jeden Abend unter Zuhilfenahme eines elektronischen Tagebuchs. Der Wertebereich des E-RS:COPD reicht von 0 – 40 Skalenpunkten, wobei höhere Werte schwerere Symptome anzeigen. Um die verschiedenen respiratorischen Symptome Atemnot, Husten und Auswurf sowie Brustsymptome zu beschreiben, wurden die drei spezifischen Subskalen des E-RS:COPD verwendet. Die täglichen Daten wurden dem Wert zur Baseline und den 4-Wochen-Zeiträumen relativ zur ersten Dosis der Studienbehandlung zugeordnet. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Anteil der Responder beim E-RS:COPD (Gesamtscore) • Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD (Gesamtscore) Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt: • Anteil der Responder beim E-RS:COPD (Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Brust Symptome-Score) • Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD (Atemlosigkeit-Score, Brust Symptome-Score, Brust Symptome-Score) <u>Analysemethode und Ergebnisdarstellung:</u> Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Population der Studie MATINEE (208657) durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es werden die Daten der 52-wöchigen Hauptbehandlungsphase herangezogen. Für den Anteil der Responder beim E-RS:COPD werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den Gesamtscore eine klinische Relevanzschwelle von 6 Punkten, für den Atemlosigkeit-Score von 2,55 Punkten, für den Brust Symptome-Score von 1,8 Punkten sowie für den Husten und Sputum-Score von 1,65 Punkten. Es wird der Anteil der E-RS:COPD-Responder zu Woche 52 unter Verwendung der Daten aus dem 4-Wochen-Zeitraum vor Woche 52 (Wochen 49 – 52) berechnet. Studienteilnehmer, die vor dem 4-Wochen-Zeitraum (Woche 49 – 52) aus der Studie ausschieden, werden in den Analysen als Non-Responder eingeschlossen. Es werden jeweils die <i>Odds Ratio</i> (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-

Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD basiert auf einem *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert. Für jeden Studienarm werden die Anzahl an Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt (n) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) zur Baseline angegeben. Weiterhin wird die Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive SD sowie das adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (*Standard Error*, SE) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95-%-KI, angegeben.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: E-RS:COPD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studie MATINEE (208657) wurde randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Morbidity: E-RS:COPD“ wird auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen

von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Visiten bei ≥ 70 % (siehe Anhang 4-G Tabelle 111.25), sodass die Ergebnisse als aussagekräftig zu betrachten sind. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Morbidity: E-RS:COPD“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: E-RS:COPD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.5.1 Morbidität: Anteil der Responder beim E-RS:COPD

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidität: Anteil der Responder beim E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt			
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95%-KI]	RR ^d [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
MATINEE (208657)	403	403	67 (17)	401	399	61 (15)	0,92 [0,61; 1,38]	0,93 [0,66; 1,32]	-0,01 [-0,20; 0,18]	0,689
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population der Studie MATINEE (208657) durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden die Daten der 52-wöchigen Hauptbehandlungsphase herangezogen. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten. b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Verringerung) des E-RS:COPD-Gesamtscores von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert. c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.28										

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder beim E-RS:COPD (siehe Tabelle 4-47).

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. Der E-RS:COPD-Fragebogen wurde nur in der Studie MATINEE (208657) erhoben.

4.3.1.3.1.5.2 Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt	
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)			
MATINEE (208657)	403	13,16 (6,796)	331	-1,77 (5,819)	11,5 (0,28)	399	12,94 (6,790)	324	-1,22 (5,480)	11,7 (0,28)	-0,2 [-1,01; 0,54]; 0,555	-0,05 [-0,20; 0,11]
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population der Studie MATINEE (208657) durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden die Daten der 52-wöchigen Hauptbehandlungsphase herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.27, 211.32												

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD (siehe Tabelle 4-48 und Abbildung 4-29).

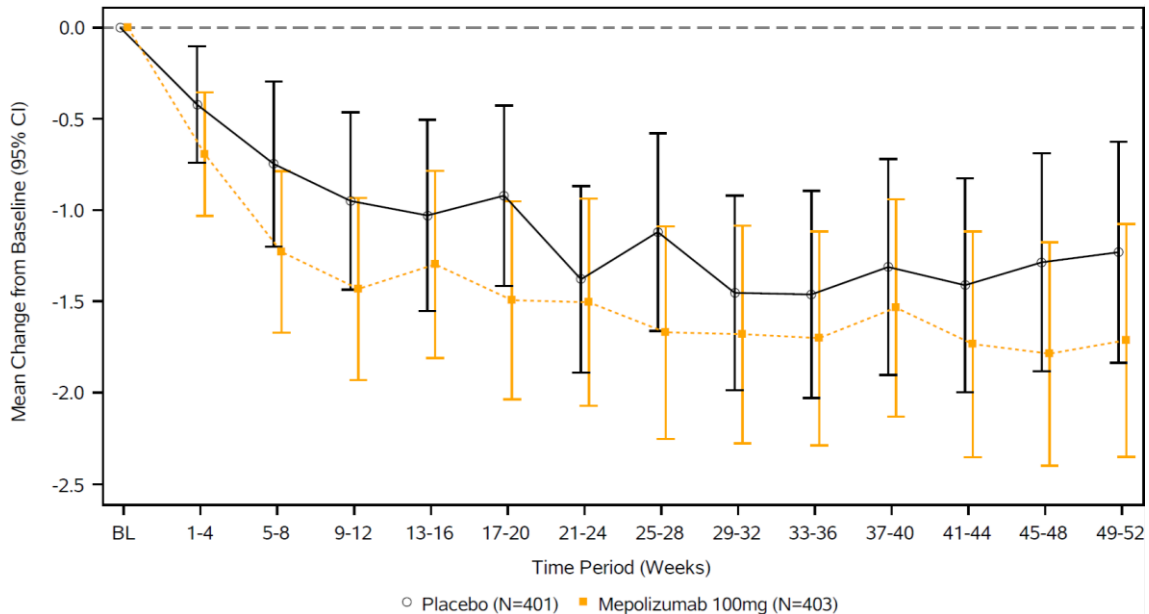


Abbildung 4-29: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD“ aus der RCT MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.44

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. Der E-RS:COPD-Fragebogen wurde nur in der Studie MATINEE (208657) erhoben.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Der SGRQ-C ist eine Kurzform des standardisierten SGRQ und umfasst 40 der ursprünglich 50 Fragen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit COPD. Basierend auf dem im SGRQ-C-Handbuch (Version 1.3) beschriebenen Bewertungsalgorithmus werden ein Gesamtscore und drei Komponenten-Scores (Symptom-Score, Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score) berechnet [29]. Der Gesamtscore wird als Anteil der Gesamtbeeinträchtigung in Prozent ausgewiesen, wobei ein Score von 100 Punkten den ungünstigsten Gesundheitszustand und ein Score von 0 Punkten den bestmöglichen Gesundheitszustand darstellt. Höhere Punktzahlen bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung des Gesundheitszustands. Die Erhebung erfolgte während der Visiten. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Anteil der Responder beim SGRQ-C (Gesamtscore) • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Gesamtscore) Darüber hinaus sind die folgenden Endpunkte in Anhang 4-G ergänzend dargestellt: • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C (Symptom-Score, Aktivitäts-Score, Alltagsbelastungs-Score) <u>Analysemethode und Ergebnisdarstellung:</u> Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es werden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. Für den Anteil der Responder beim SGRQ-C werden die Analysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite durchgeführt [23]. Hieraus ergibt sich für den Gesamtscore eine klinische Relevanzschwelle von 15 Punkten. Studienteilnehmer, die vor Woche 52 aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Es werden jeweils die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert mithilfe einer logistischen Regression und eines Poisson-Regressionsmodells berechnet. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C basiert auf einem <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasst die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert. Im Rahmen der Metaanalyse wird zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Für jeden Studienarm werden die Anzahl an Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt (n) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung

(Standard Deviation, SD) zur Baseline angegeben. Weiterhin wird die Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive SD sowie das adjustierte <i>Least Square Mean</i> (LS Mean) inklusive Standardfehler (<i>Standard Error</i> , SE) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95%-KI, angegeben.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg

Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Visiten bei $\geq 70\%$ (siehe Anhang 4-G Tabelle 111.24), sodass die Ergebnisse als aussagekräftig zu betrachten sind. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ-C“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt			
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95-%-KI]	RR ^d [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^d
METREX (MEA117106)	82	79	17 (22)	90	88	18 (20)	0,87 [0,38; 1,99]	0,91 [0,47; 1,77]	-0,02 [-0,42; 0,39]	0,784
METREO (MEA117113)	83	82	21 (26)	87	87	12 (14)	0,41 [0,18; 0,93]	0,51 [0,25; 1,03]	-0,13 [-0,54; 0,27]	0,062
MATINEE (208657)	403	390	92 (24)	401	393	77 (20)	0,80 [0,56; 1,15]	0,86 [0,63; 1,16]	-0,03 [-0,22; 0,16]	0,315

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.

b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Erhöhung) des SGRQ-C-Gesamtscores von ≥ 15 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c].

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.19

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Anteil der Responder beim SGRQ-C (siehe Tabelle 4-51).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Metaanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^e
	N	n ^a	Responder ^b (%)	N	n ^a	Responder ^b (%)	OR ^c [95%-KI]	RR ^d [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d	
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	568	551	130 (24)	578	568	107 (19)	0,75 [0,56; 1,01]	0,81 [0,63; 1,05]	-0,04 [-0,20; 0,11]	0,117	0,398

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten.

b: Definiert als Patient mit einer Verbesserung (Erhöhung) des SGRQ-C-Gesamtscores von ≥ 15 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert.

d: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [c].

e: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [d] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.19

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Anteil der Responder beim SGRQ-C (siehe Tabelle 4-51, Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31).

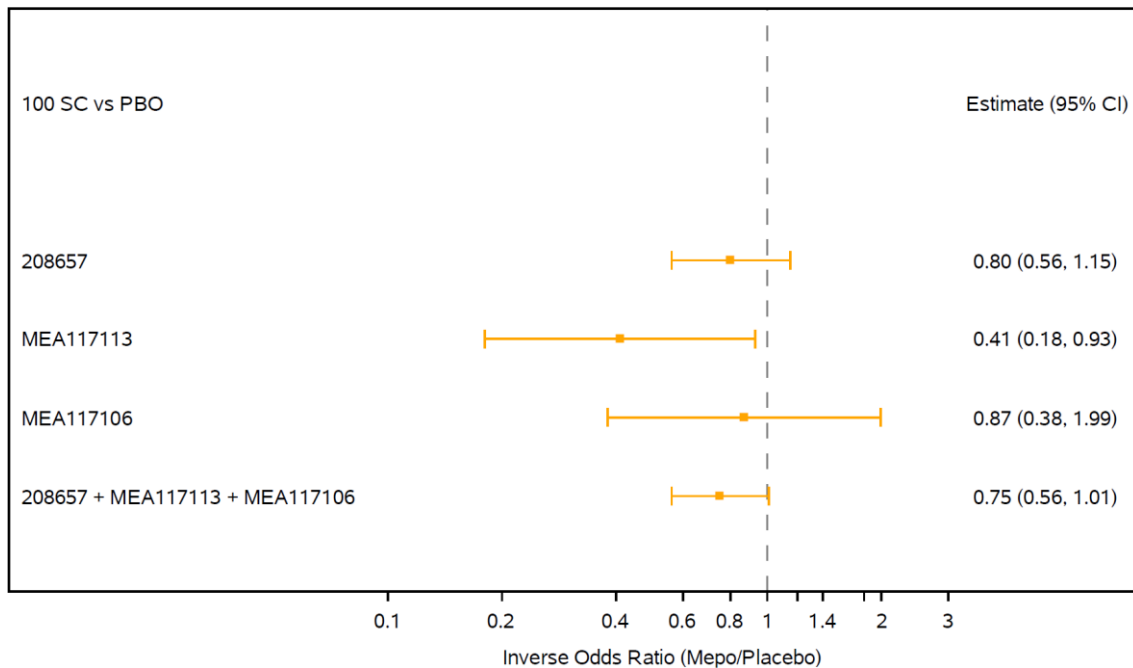


Abbildung 4-30: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.14

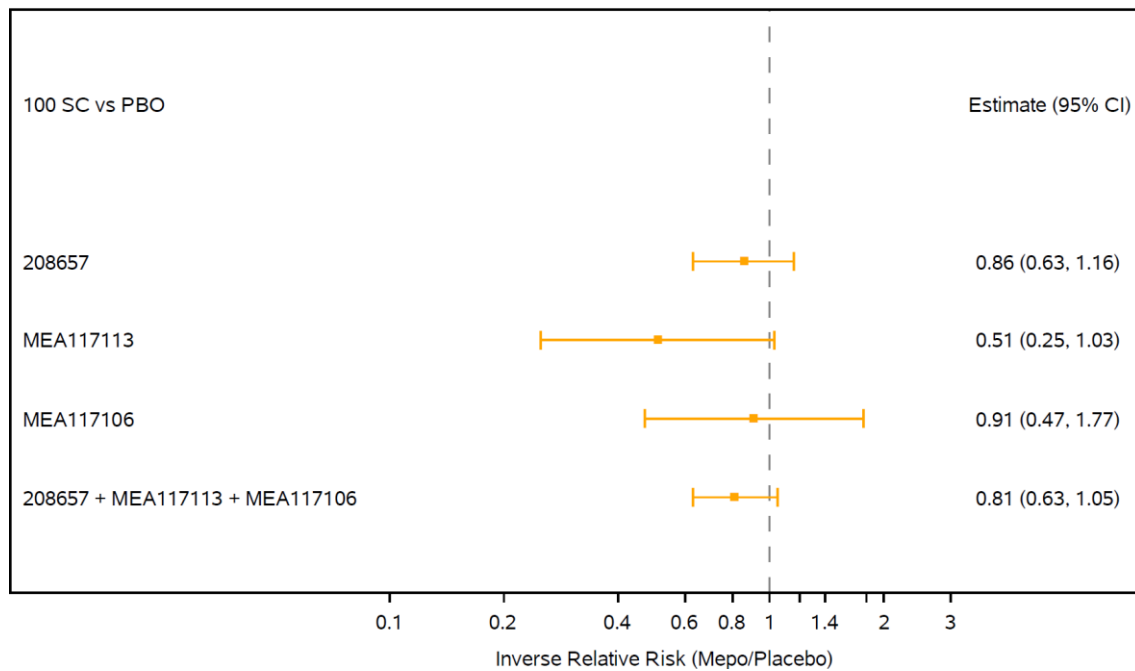


Abbildung 4-31: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anteil der Responder beim SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.15

4.3.1.3.1.6.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt	
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)			
METREX (MEA117106)	79	54,3 (17,54)	75	-4,8 (14,62)	49,8 (1,82)	88	55,1 (16,27)	73	-4,7 (20,60)	50,7 (1,80)	-0,9 [-5,93; 4,20]; 0,737	-0,06 [-0,38; 0,27]
METREO (MEA117113)	82	53,4 (16,69)	74	-7,5 (16,72)	45,6 (1,67)	87	53,6 (17,10)	70	-3,7 (13,30)	48,8 (1,69)	-3,2 [-7,85; 1,50]; 0,183	-0,22 [-0,55; 0,11]
MATINEE (208657)	390	55,4 (17,70)	333	-9,2 (17,92)	46,2 (0,85)	393	53,9 (17,86)	335	-5,9 (16,93)	48,5 (0,85)	-2,4 [-4,71; 0,00]; 0,051	-0,15 [-0,30; 0,00]
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.18, 211.20												

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Baseline im SGRQ-C (siehe Tabelle 4-53, Anhang 4-G Abbildung 20.30).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Metaanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC					Placebo + SoC					Behandlungseffekt		
	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	Baseline		Veränderung zu Woche 52		LS Mean (SE)	LS Mean Difference ^b [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktion Studie* Behandlung ^d
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)		n ^a	MW (SD)	n ^a	MWD (SD)				
METREX (MEA117106) METREO (MEA117113) MATINEE (208657)	551	54,9 (17,52)	482	-8,2 (17,30)	46,7 (0,70)	568	54,0 (17,49)	478	-5,4 (17,06)	48,9 (0,70)	-2,2 [-4,19; -0,30]; 0,024	-0,15 [-0,27; -0,02]	0,708
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Es wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-) Behandlungsphasen herangezogen. a: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu dem angegebenen Zeitpunkt. b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie, Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für die Visite gemäß Baseline und die Visite gemäß Studienarm. c: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten. d: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 211.18, 211.20													

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C zugunsten von Mepolizumab + SoC (LS Mean Difference [95%-KI]: -2,2 [-4,19; -0,30]; $p = 0,024$) (siehe Tabelle 4-54, Abbildung 4-32 und Abbildung 4-33).

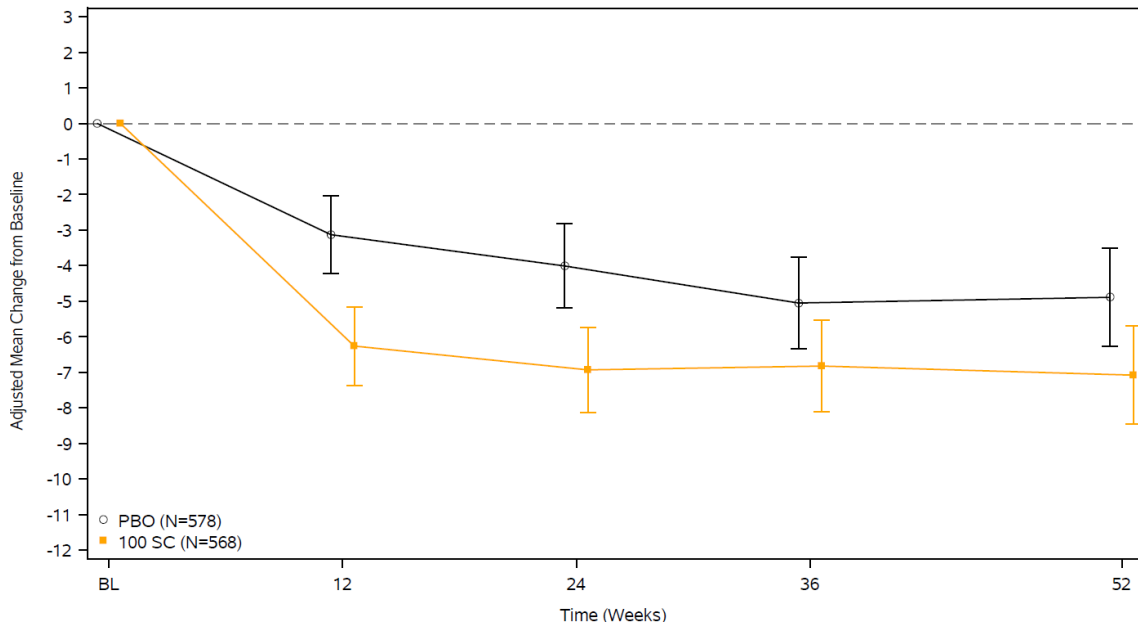


Abbildung 4-32: Verlaufskurve für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 20.30

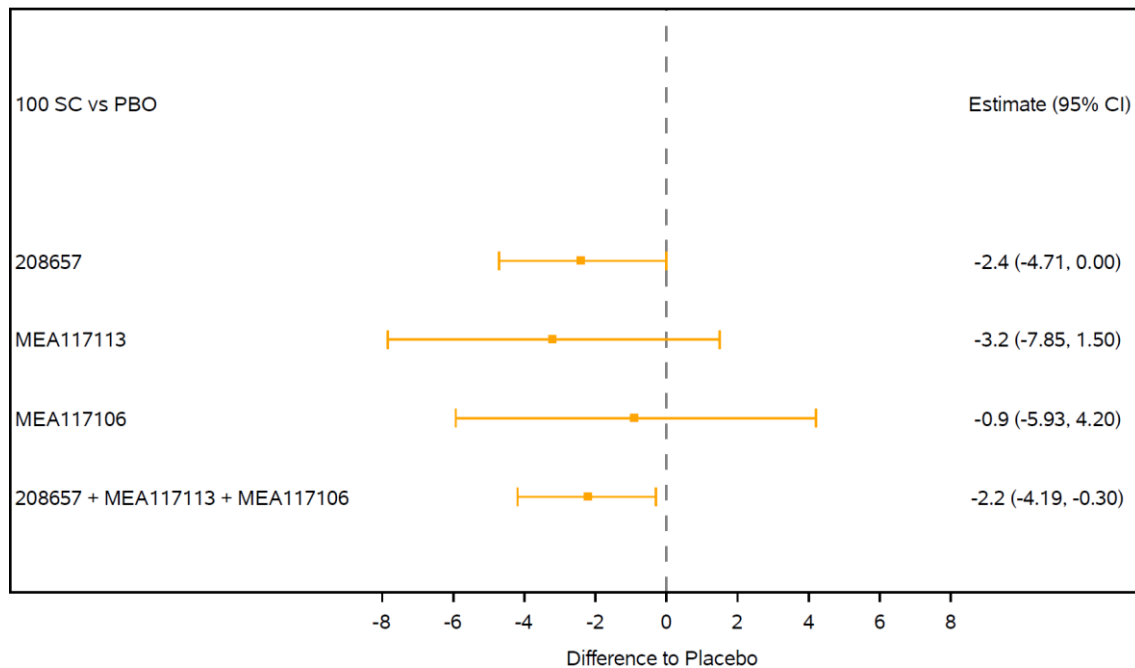


Abbildung 4-33: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 211.16

4.3.1.3.1.7 Sicherheit: UE – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Sicherheit: UE“

Studie	Operationalisierung
METREX (MEA117106), METREO (MEA117113), MATINEE (208657)	<u>Definition und Erhebung:</u> Es wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 12 Wochen (METREX und METREO) bzw. 4 Wochen (MATINEE) nach der letzten Dosis auftraten. SUE, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder mit einem Medikament von GSK standen, wurden hingegen bereits ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung erfasst. Zudem wurden alle SUE und UESI so lange nachverfolgt, bis das Ereignis abgeklungen war, sich stabilisiert hatte, anderweitig erklärt wurde oder der Studienteilnehmer aus der Nachbeobachtung ausschied (<i>Loss to Follow-Up</i>). COPD-Exazerbationen wurden nur als UE eingestuft, sofern sie der Definition eines SUE entsprachen. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 19.1 (METREX und METREO) bzw. Version 27.0 (MATINEE) kodiert. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Gesamtraten UE: ○ UE jeglichen Schweregrads ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten • Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA: ○ Häufige UE nach SOC und PT ○ Häufige SUE nach SOC und PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT • UESI: ○ UESI jeglichen Schweregrads ○ SUESI Die folgenden PT werden als krankheitsbezogene Ereignisse erfasst: • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Chronische Bronchitis <u>Analysemethode und Ergebnisdarstellung:</u> Die Analyse der Endpunkte wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgt dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) werden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen)

herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Für die Analysen der UE in den Einzelstudien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) werden jeweils die OR, das RR und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI sowie p-Wert auf Grundlage von Häufigkeitstabellen und des exakten Fisher-Tests berechnet. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) erfolgt die Berechnung des OR mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasst die Kovariaten Studie und Studienarm. Die Berechnung des RR mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI und p-Wert erfolgt mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit denselben Kovariaten. Für jeden Studienarm wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis angegeben. UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse sind nur im Dossier dargestellt, sofern signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vorliegen. Die weiteren Analysen unter Ausschluss von krankheitsbezogenen Ereignissen werden Anhang 4-G beigelegt. Für die Metaanalyse werden die Forest-Plots aller UE mit signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen im Dossier dargestellt. Alle weiteren Forest-Plots werden Anhang 4-G beigelegt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit: UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METREX (MEA117106)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
METREO (MEA117113)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MATINEE (208657)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils als niedrig einzustufen ist. Die Analyse der Endpunkte „Sicherheit: UE“ wird auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Sicherheit: UE“ als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.7.1 Sicherheit: Gesamtraten UE

Tabelle 4-57 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund UE in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)								
UE	82	66 (80)	90	72 (80)	1,03 [0,49; 2,19]	1,01 [0,87; 1,17]	0,00 [-0,11; 0,12]	>0,999
SUE	82	17 (21)	90	28 (31)	0,58 [0,29; 1,16]	0,67 [0,39; 1,12]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,164
Therapieabbruch aufgrund UE	82	2 (2)	90	5 (6)	0,43 [0,08; 2,25]	0,44 [0,09; 2,20]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,447
METREO (MEA117113)								
UE	83	72 (87)	87	71 (82)	1,48 [0,64; 3,40]	1,06 [0,93; 1,21]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,406
SUE	83	17 (20)	87	23 (26)	0,72 [0,35; 1,47]	0,77 [0,45; 1,34]	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,373
Therapieabbruch aufgrund UE	83	1 (1)	87	13 (15)	0,07 [0,01; 0,54]	0,08 [0,01; 0,60]	-0,14 [-0,22; -0,06]	0,001

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
MATINEE (208657)								
UE	403	299 (74)	401	307 (77)	0,88 [0,64; 1,21]	0,97 [0,90; 1,05]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,462
SUE	403	99 (25)	401	112 (28)	0,84 [0,61; 1,15]	0,88 [0,70; 1,11]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,298
Therapieabbruch aufgrund UE	403	12 (3)	401	17 (4)	0,69 [0,33; 1,47]	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,352
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.2, 311.6, 311.14								

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE und SUE. Hinsichtlich der Gesamtraten für Therapieabbruch aufgrund UE zeigt sich in der Studie METREO (MEA117113) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,60]; $p = 0,001$) (siehe Tabelle 4-57).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)									
UE	568	437 (77)	578	450 (78)	0,95 [0,72; 1,26]	0,99 [0,87; 1,13]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,874	0,879
SUE	568	133 (23)	578	163 (28)	0,78 [0,60; 1,01]	0,83 [0,66; 1,04]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,111	0,691
Therapieabbruch aufgrund UE	568	15 (3)	578	35 (6)	0,42 [0,23; 0,78]	0,44 [0,24; 0,80]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,008	0,055

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.

Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.

b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a].

c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.2, 311.3, 311.6, 311.7, 311.14, 311.15

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE und SUE. Hinsichtlich der Gesamtraten Therapieabbruch aufgrund UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,44 [0,24; 0,80]; $p = 0,008$) (siehe Tabelle 4-58, Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35). Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) ohne bedeutsame Heterogenität ($p = 0,055$).

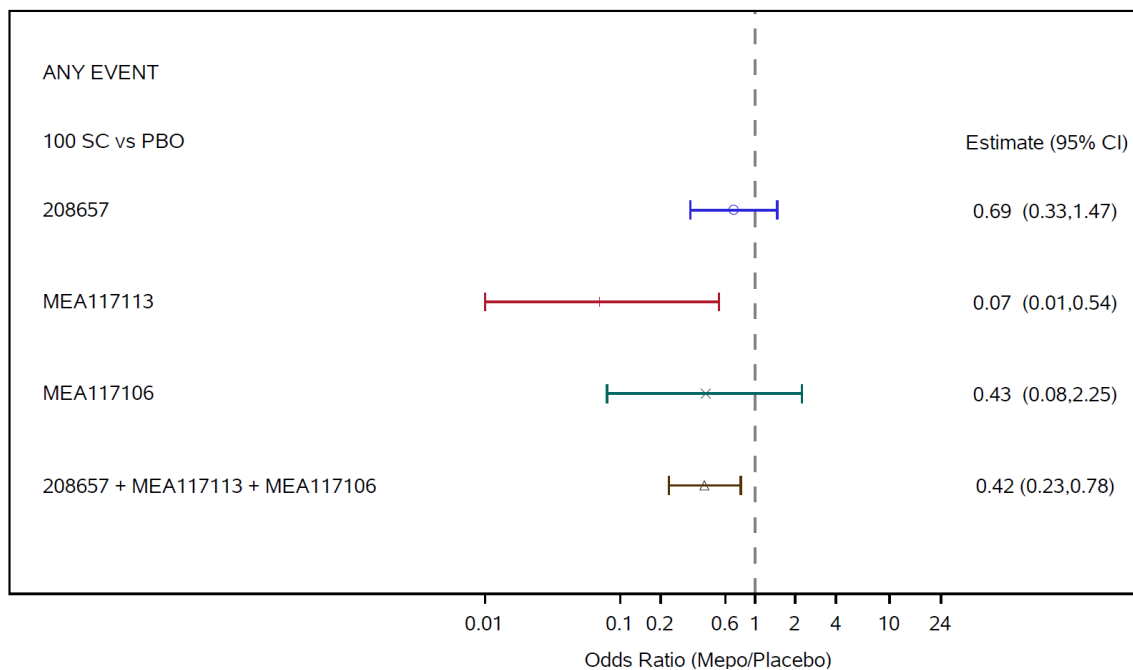


Abbildung 4-34: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE – Therapieabbruch aufgrund UE“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.13

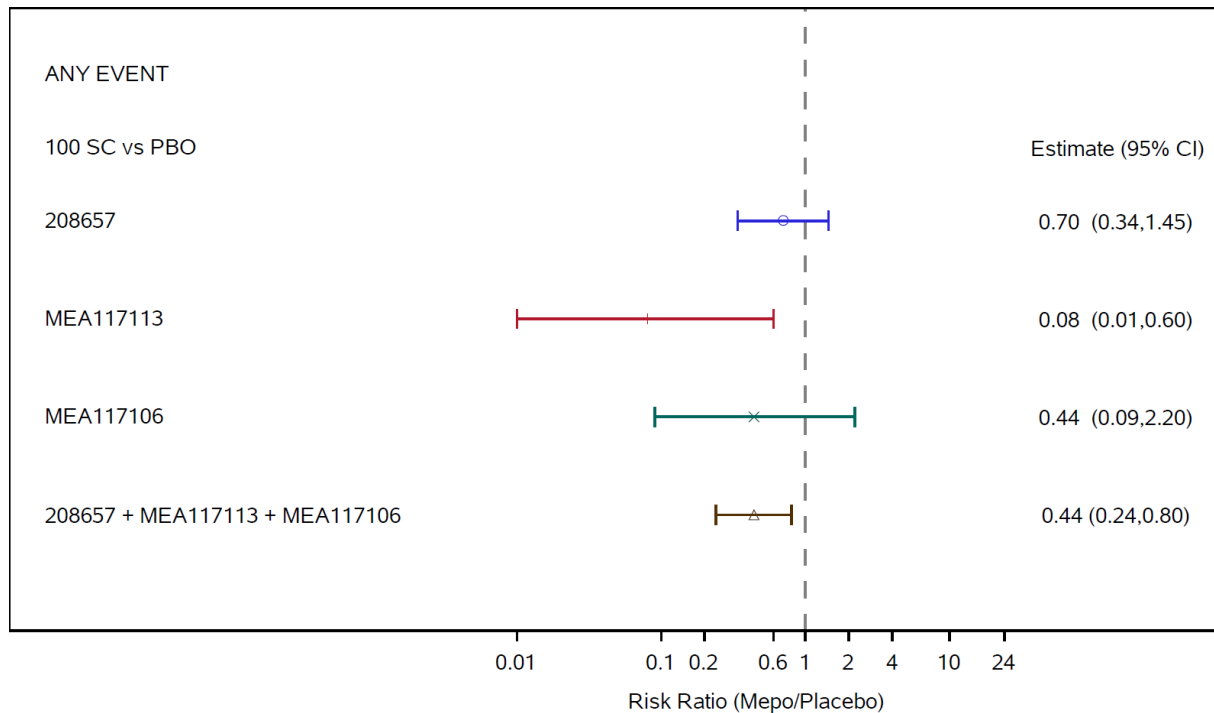


Abbildung 4-35: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE – Therapieabbruch aufgrund UE“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.14

4.3.1.3.1.7.2 Sicherheit: Häufige UE nach SOC und PT

Tabelle 4-59 liefert einen Überblick zu häufigen UE nach SOC und PT in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657). Es werden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	82	34 (41)	90	45 (50)	0,71 [0,39; 1,29]	0,83 [0,60; 1,15]	-0,09 [-0,23; 0,06]	0,286
PT: Nasopharyngitis	82	10 (12)	90	12 (13)	0,90 [0,37; 2,22]	0,91 [0,42; 2,00]	-0,01 [-0,11; 0,09]	>0,999
PT: Pneumonie	82	6 (7)	90	11 (12)	0,57 [0,20; 1,61]	0,60 [0,23; 1,55]	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,317
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamt	82	31 (38)	90	31 (34)	1,16 [0,62; 2,16]	1,10 [0,74; 1,63]	0,03 [-0,11; 0,18]	0,751
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	82	12 (15)	90	18 (20)	0,69 [0,31; 1,53]	0,73 [0,38; 1,42]	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,423
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamt	82	23 (28)	90	17 (19)	1,67 [0,82; 3,42]	1,48 [0,86; 2,58]	0,09 [-0,03; 0,22]	0,206
PT: Rückenschmerzen	82	6 (7)	90	9 (10)	0,71 [0,24; 2,09]	0,73 [0,27; 1,97]	-0,03 [-0,11; 0,06]	0,597
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamt	82	19 (23)	90	14 (16)	1,64 [0,76; 3,52]	1,49 [0,80; 2,77]	0,08 [-0,04; 0,19]	0,246
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Gesamt	82	13 (16)	90	17 (19)	0,81 [0,37; 1,79]	0,84 [0,44; 1,62]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,689
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamt	82	10 (12)	90	19 (21)	0,52 [0,23; 1,19]	0,58 [0,29; 1,17]	-0,09 [-0,20; 0,02]	0,154
PT: Kopfschmerzen	82	9 (11)	90	12 (13)	0,80 [0,32; 2,01]	0,82 [0,37; 1,85]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,816
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamt	82	7 (9)	90	13 (14)	0,55 [0,21; 1,46]	0,59 [0,25; 1,41]	-0,06 [-0,15; 0,04]	0,245
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamt	82	10 (12)	90	10 (11)	1,11 [0,44; 2,82]	1,10 [0,48; 2,50]	0,01 [-0,09; 0,11]	>0,999
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamt	82	4 (5)	90	10 (11)	0,41 [0,12; 1,36]	0,44 [0,14; 1,35]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,168
METREO (MEA117113)								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	83	45 (54)	87	52 (60)	0,80 [0,43; 1,46]	0,91 [0,70; 1,18]	-0,06 [-0,20; 0,09]	0,536
PT: Nasopharyngitis	83	16 (19)	87	17 (20)	0,98 [0,46; 2,10]	0,99 [0,53; 1,82]	0,00 [-0,12; 0,12]	>0,999
PT: Pneumonie	83	12 (14)	87	9 (10)	1,46 [0,58; 3,68]	1,40 [0,62; 3,14]	0,04 [-0,06; 0,14]	0,488

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
PT: Infektion der oberen Atemwege	83	6 (7)	87	11 (13)	0,54 [0,19; 1,53]	0,57 [0,22; 1,48]	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,309
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamt	83	29 (35)	87	21 (24)	1,69 [0,87; 3,29]	1,45 [0,90; 2,33]	0,11 [-0,03; 0,24]	0,133
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	83	11 (13)	87	13 (15)	0,87 [0,37; 2,07]	0,89 [0,42; 1,87]	-0,02 [-0,12; 0,09]	0,827
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamt	83	19 (23)	87	20 (23)	0,99 [0,49; 2,03]	1,00 [0,57; 1,73]	0,00 [-0,13; 0,13]	>0,999
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamt	83	20 (24)	87	16 (18)	1,41 [0,67; 2,95]	1,31 [0,73; 2,35]	0,06 [-0,07; 0,18]	0,453
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamt	83	17 (20)	87	12 (14)	1,61 [0,72; 3,62]	1,48 [0,76; 2,92]	0,07 [-0,05; 0,18]	0,309
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamt	83	20 (24)	87	9 (10)	2,75 [1,17; 6,46]	2,33 [1,13; 4,82]	0,14 [0,03; 0,25]	0,024
PT: Kopfschmerzen	83	15 (18)	87	5 (6)	3,62 [1,25; 10,46]	3,14 [1,20; 8,27]	0,12 [0,03; 0,22]	0,016
SOC: Untersuchungen								
Gesamt	83	11 (13)	87	9 (10)	1,32 [0,52; 3,38]	1,28 [0,56; 2,93]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,637

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
MATINEE (208657)								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	403	190 (47)	401	172 (43)	1,19 [0,90; 1,57]	1,10 [0,94; 1,28]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,229
PT: COVID-19	403	50 (12)	401	49 (12)	1,02 [0,67; 1,55]	1,02 [0,70; 1,47]	0,00 [-0,04; 0,05]	>0,999
PT: Nasopharyngitis	403	41 (10)	401	32 (8)	1,31 [0,80; 2,12]	1,27 [0,82; 1,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,326
PT: Pneumonie	403	30 (7)	401	27 (7)	1,11 [0,65; 1,91]	1,11 [0,67; 1,83]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,784
PT: Infektion der oberen Atemwege	403	25 (6)	401	20 (5)	1,26 [0,69; 2,31]	1,24 [0,70; 2,20]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,540
PT: Grippe	403	19 (5)	401	19 (5)	0,99 [0,52; 1,91]	1,00 [0,53; 1,85]	0,00 [-0,03; 0,03]	>0,999
PT: Harnwegsinfektion	403	18 (4)	401	7 (2)	2,63 [1,09; 6,37]	2,56 [1,08; 6,06]	0,03 [0,00; 0,05]	0,040
PT: Bronchitis	403	8 (2)	401	11 (3)	0,72 [0,29; 1,80]	0,72 [0,29; 1,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,497
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamt	403	109 (27)	401	120 (30)	0,87 [0,64; 1,18]	0,90 [0,73; 1,13]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,390
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	403	49 (12)	401	62 (15)	0,76 [0,51; 1,13]	0,79 [0,56; 1,11]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,185
PT: Dyspnoe	403	20 (5)	401	20 (5)	0,99 [0,53; 1,88]	1,00 [0,54; 1,82]	0,00 [-0,03; 0,03]	>0,999

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
PT: Husten	403	13 (3)	401	14 (3)	0,92 [0,43; 1,99]	0,92 [0,44; 1,94]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,848
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamt	403	76 (19)	401	73 (18)	1,04 [0,73; 1,49]	1,04 [0,78; 1,38]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,856
PT: Rückenschmerzen	403	26 (6)	401	23 (6)	1,13 [0,64; 2,02]	1,12 [0,65; 1,94]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,768
PT: Arthralgie	403	22 (5)	401	16 (4)	1,39 [0,72; 2,69]	1,37 [0,73; 2,57]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,406
PT: Osteoarthritis	403	10 (2)	401	7 (2)	1,43 [0,54; 3,80]	1,42 [0,55; 3,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,625
PT: Schmerz in einer Extremität	403	11 (3)	401	6 (1)	1,85 [0,68; 5,04]	1,82 [0,68; 4,89]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,327
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamt	403	72 (18)	401	56 (14)	1,34 [0,92; 1,96]	1,28 [0,93; 1,76]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,148
PT: Diarrhö	403	22 (5)	401	12 (3)	1,87 [0,91; 3,84]	1,82 [0,92; 3,64]	0,02 [0,00; 0,05]	0,114
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamt	403	58 (14)	401	67 (17)	0,84 [0,57; 1,23]	0,86 [0,62; 1,19]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,382
PT: Kopfschmerzen	403	31 (8)	401	27 (7)	1,15 [0,68; 1,97]	1,14 [0,69; 1,88]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,683
PT: Schwindel	403	9 (2)	401	11 (3)	0,81 [0,33; 1,98]	0,81 [0,34; 1,94]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,659

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamt	403	52 (13)	401	46 (11)	1,14 [0,75; 1,75]	1,12 [0,78; 1,63]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,590
PT: Fieber	403	12 (3)	401	9 (2)	1,34 [0,56; 3,21]	1,33 [0,57; 3,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,659
PT: Ödem peripher	403	10 (2)	401	7 (2)	1,43 [0,54; 3,80]	1,42 [0,55; 3,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,625
SOC: Gefäßerkrankungen								
Gesamt	403	39 (10)	401	43 (11)	0,89 [0,56; 1,41]	0,90 [0,60; 1,36]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,643
PT: Hypertonie	403	17 (4)	401	27 (7)	0,61 [0,33; 1,14]	0,63 [0,35; 1,13]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,124
SOC: Herzerkrankungen								
Gesamt	403	31 (8)	401	44 (11)	0,68 [0,42; 1,09]	0,70 [0,45; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,116
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamt	403	40 (10)	401	34 (8)	1,19 [0,74; 1,92]	1,17 [0,76; 1,81]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,542
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamt	403	32 (8)	401	31 (8)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,64; 1,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	>0,999
SOC: Untersuchungen								
Gesamt	403	22 (5)	401	36 (9)	0,59 [0,34; 1,01]	0,61 [0,36; 1,01]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,057
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Gesamt	403	27 (7)	401	22 (5)	1,24 [0,69; 2,21]	1,22 [0,71; 2,11]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,556
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamt	403	16 (4)	401	23 (6)	0,68 [0,35; 1,31]	0,69 [0,37; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,255
SOC: Augenerkrankungen								
Gesamt	403	12 (3)	401	20 (5)	0,58 [0,28; 1,21]	0,60 [0,30; 1,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,154
SOC: Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamt	403	16 (4)	401	13 (3)	1,23 [0,59; 2,60]	1,22 [0,60; 2,51]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,706
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt	403	12 (3)	401	14 (3)	0,85 [0,39; 1,86]	0,85 [0,40; 1,82]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,696
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamt	403	12 (3)	401	14 (3)	0,85 [0,39; 1,86]	0,85 [0,40; 1,82]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,696
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamt	403	9 (2)	401	17 (4)	0,52 [0,23; 1,17]	0,53 [0,24; 1,17]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,115
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.								

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.2								

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den häufigen UE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-59).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) zeigen sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den häufigen UE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-59):

- SOC: Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 2,33 [1,13; 4,82]; p = 0,024)
- PT: Kopfschmerzen (RR [95%-KI]: 3,14 [1,20; 8,27]; p = 0,016)

Zudem gibt es folgenden statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den häufigen UE nach SOC und PT ohne krankheitsbezogene Ereignisse (siehe Anhang 4-G Tabelle 311.4):

- SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 2,18 [1,18; 4,06]; p = 0,015)

Für alle weiteren häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den häufigen UE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-59):

- PT: Harnwegsinfektion (RR [95%-KI]: 2,56 [1,08; 6,06]; p = 0,040)

Für alle weiteren häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den

individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
SOC PT									
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)									
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamt	568	269 (47)	578	269 (47)	1,04 [0,82; 1,31]	1,02 [0,86; 1,21]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,828	0,433
PT: Nasopharyngitis	568	67 (12)	578	61 (11)	1,15 [0,79; 1,66]	1,13 [0,80; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,501	0,720
PT: COVID-19	568	50 (9)	578	49 (8)	NE	NE	NE	NE	NE
PT: Pneumonie	568	48 (8)	578	47 (8)	1,05 [0,69; 1,60]	1,05 [0,70; 1,56]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,826	0,419
PT: Infektion der oberen Atemwege	568	33 (6)	578	31 (5)	1,08 [0,65; 1,80]	1,08 [0,66; 1,76]	NE	0,767	0,097
PT: Grippe	568	22 (4)	578	29 (5)	0,76 [0,43; 1,34]	0,77 [0,44; 1,34]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,357	0,264
PT: Harnwegsinfektion	568	24 (4)	578	14 (2)	1,78 [0,91; 3,48]	1,75 [0,90; 3,38]	0,02 [0,00; 0,04]	0,098	0,330
PT: Bronchitis	568	11 (2)	578	20 (3)	0,55 [0,26; 1,17]	0,56 [0,27; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,126	0,642
PT: Sinusitis	568	16 (3)	578	12 (2)	1,38 [0,65; 2,95]	1,37 [0,65; 2,90]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,410	0,843
PT: Rhinitis	568	11 (2)	578	10 (2)	1,13 [0,48; 2,68]	1,13 [0,48; 2,65]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,785	0,086

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

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^b	
PT: Infektion der unteren Atemwege	568	9 (2)	578	10 (2)	0,91 [0,37; 2,26]	0,91 [0,37; 2,25]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,846	0,898
PT: Pharyngitis	568	7 (1)	578	12 (2)	0,60 [0,23; 1,53]	0,60 [0,24; 1,54]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,291	0,067
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamt	568	169 (30)	578	172 (30)	1,00 [0,78; 1,29]	1,00 [0,81; 1,24]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,979	0,300
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	568	72 (13)	578	93 (16)	0,76 [0,54; 1,06]	0,79 [0,58; 1,07]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,134	0,941
PT: Dyspnoe	568	28 (5)	578	26 (4)	1,10 [0,64; 1,90]	1,09 [0,64; 1,87]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,743	0,228
PT: Husten	568	23 (4)	578	18 (3)	1,31 [0,70; 2,47]	1,30 [0,70; 2,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,403	0,257
PT: Oropharyngealer Schmerz	568	20 (4)	578	7 (1)	3,10 [1,29; 7,42]	2,98 [1,26; 7,06]	0,02 [0,00; 0,04]	0,013	0,114
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamt	568	119 (21)	578	106 (18)	1,19 [0,89; 1,59]	1,15 [0,88; 1,49]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,307	0,549
PT: Rückenschmerzen	568	38 (7)	578	36 (6)	1,08 [0,68; 1,74]	1,08 [0,68; 1,70]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,744	0,631
PT: Arthralgie	568	30 (5)	578	19 (3)	1,63 [0,91; 2,94]	1,60 [0,90; 2,84]	0,02 [0,00; 0,05]	0,110	0,538
PT: Schmerz in einer Extremität	568	16 (3)	578	13 (2)	1,27 [0,60; 2,67]	1,26 [0,61; 2,62]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,535	0,231
PT: Osteoarthritis	568	13 (2)	578	8 (1)	1,66 [0,68; 4,03]	1,64 [0,68; 3,96]	NE	0,271	0,328

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

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamt	568	110 (19)	578	90 (16)	1,31 [0,96; 1,78]	1,25 [0,95; 1,65]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,119	0,681
PT: Diarrhö	568	31 (5)	578	21 (4)	1,53 [0,87; 2,71]	1,50 [0,86; 2,61]	0,02 [0,00; 0,05]	0,150	0,166
PT: Übelkeit	568	12 (2)	578	12 (2)	1,04 [0,46; 2,34]	1,04 [0,47; 2,31]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,929	0,628
PT: Obstipation	568	13 (2)	578	8 (1)	1,67 [0,69; 4,08]	1,66 [0,69; 4,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,262	0,721
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamt	568	88 (15)	578	95 (16)	0,93 [0,68; 1,28]	0,94 [0,71; 1,26]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,697	0,025
PT: Kopfschmerzen	568	55 (10)	578	44 (8)	1,32 [0,87; 2,00]	1,28 [0,86; 1,91]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,218	0,099
PT: Schwindel	568	13 (2)	578	15 (3)	0,88 [0,41; 1,86]	0,88 [0,42; 1,85]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,735	0,741
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamt	568	82 (14)	578	75 (13)	1,14 [0,81; 1,60]	1,12 [0,82; 1,53]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,481	0,553
PT: Fieber	568	17 (3)	578	16 (3)	1,09 [0,54; 2,18]	1,08 [0,55; 2,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,815	0,331
PT: Ödem peripher	568	13 (2)	578	9 (2)	1,47 [0,62; 3,47]	1,46 [0,62; 3,42]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,383	0,224
PT: Nicht-kardialer Brustschmerz	568	11 (2)	578	10 (2)	1,14 [0,48; 2,72]	1,14 [0,48; 2,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,772	0,728

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

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
SOC PT									
SOC: Gefäßerkrankungen									
Gesamt	568	49 (9)	578	51 (9)	0,97 [0,64; 1,46]	0,97 [0,65; 1,43]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,877	0,258
PT: Hypertonie	568	24 (4)	578	31 (5)	0,77 [0,45; 1,34]	0,78 [0,46; 1,33]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,369	0,026
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamt	568	47 (8)	578	52 (9)	0,92 [0,61; 1,39]	0,93 [0,62; 1,37]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,699	0,554
SOC: Herzerkrankungen									
Gesamt	568	41 (7)	578	57 (10)	0,71 [0,46; 1,08]	0,73 [0,49; 1,09]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,125	0,560
PT: Vorhofflimmern	568	5 (<1)	578	10 (2)	0,50 [0,17; 1,48]	0,51 [0,17; 1,48]	NE	0,214	0,583
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamt	568	51 (9)	578	46 (8)	1,14 [0,75; 1,73]	1,12 [0,75; 1,68]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,565	0,067
SOC: Untersuchungen									
Gesamt	568	38 (7)	578	49 (8)	0,77 [0,50; 1,20]	0,79 [0,52; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,273	0,247
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamt	568	44 (8)	578	38 (7)	1,21 [0,77; 1,90]	1,19 [0,77; 1,84]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,433	0,979
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamt	568	24 (4)	578	29 (5)	0,83 [0,48; 1,45]	0,84 [0,49; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,530	0,429

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

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
SOC PT									
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamt	568	27 (5)	578	24 (4)	1,17 [0,66; 2,05]	1,16 [0,67; 2,01]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,601	0,442
PT: Angstzustände	568	13 (2)	578	9 (2)	1,49 [0,63; 3,52]	1,48 [0,63; 3,46]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,366	0,666
SOC: Augenerkrankungen									
Gesamt	568	18 (3)	578	27 (5)	0,67 [0,36; 1,23]	0,68 [0,37; 1,23]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,202	0,792
PT: Katarakt	568	10 (2)	578	13 (2)	0,78 [0,34; 1,80]	0,79 [0,35; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,570	0,671
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamt	568	17 (3)	578	22 (4)	0,78 [0,41; 1,49]	0,79 [0,42; 1,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,465	0,228
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamt	568	16 (3)	578	18 (3)	0,90 [0,45; 1,78]	0,90 [0,46; 1,77]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,760	0,323
PT: Anämie	568	11 (2)	578	8 (1)	1,41 [0,56; 3,53]	1,40 [0,56; 3,48]	NE	0,469	0,343
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen									
Gesamt	568	13 (2)	578	17 (3)	0,76 [0,37; 1,59]	0,77 [0,37; 1,58]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,478	0,084
SOC: Ohr- und Labyrintherkrankungen									
Gesamt	568	14 (2)	578	10 (2)	1,46 [0,64; 3,31]	1,44 [0,64; 3,25]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,376	0,545
SOC: Reproduktionssystem- und Brusterkrankungen									

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

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^b	
Gesamt	568	10 (2)	578	12 (2)	0,84 [0,36; 1,96]	0,84 [0,36; 1,95]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,694	0,947
SOC: Immunsytemerkrankungen									
Gesamt	568	6 (1)	578	13 (2)	0,47 [0,18; 1,24]	0,47 [0,18; 1,25]	NE	0,131	0,424
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm. b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a]. c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.2 und 311.3									

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den häufigen UE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-59):

- PT: Oropharyngealer Schmerz (RR [95%-KI]: 2,98 [1,26; 7,06]; $p = 0,013$)

Für alle weiteren häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

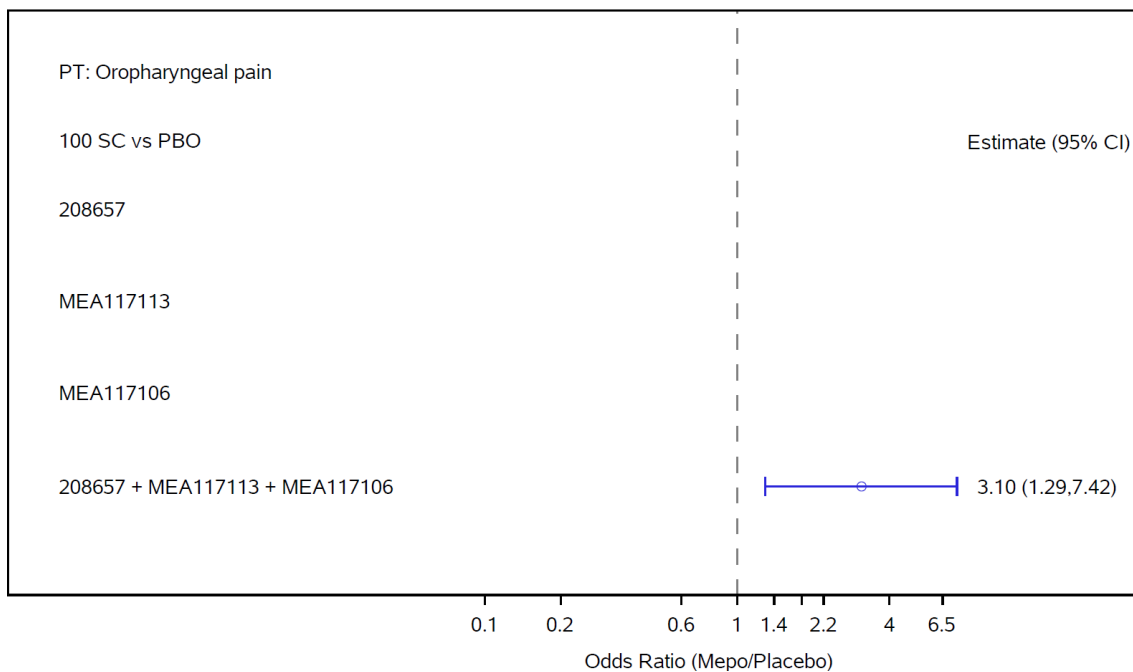


Abbildung 4-36: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT – PT: Oropharyngealer Schmerz“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.1

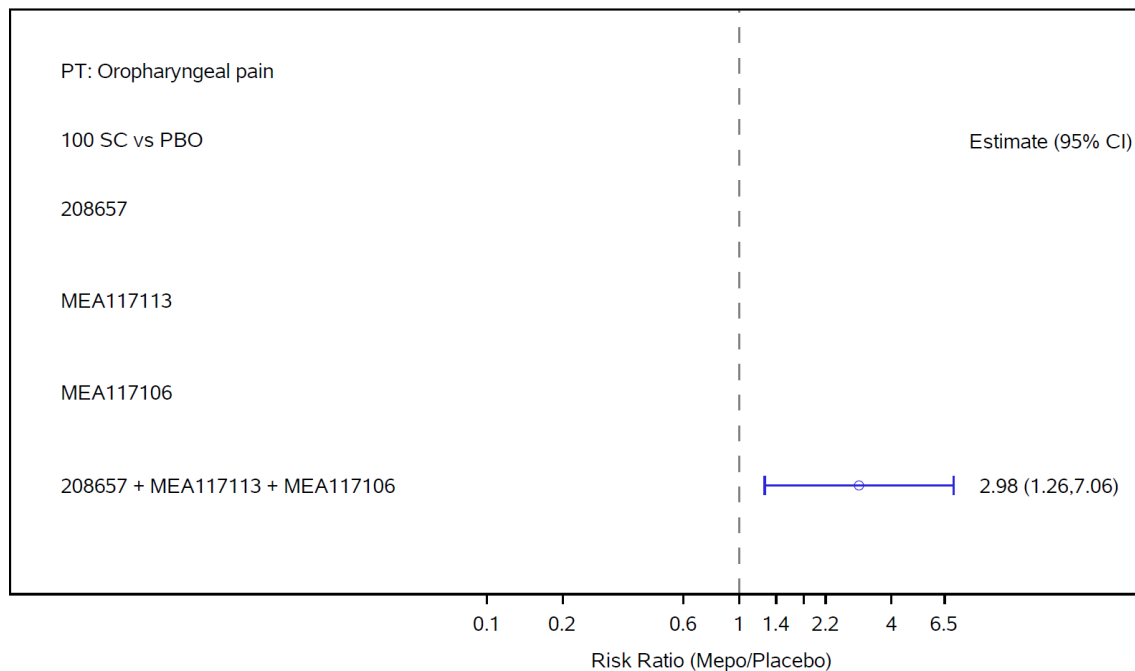


Abbildung 4-37: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: häufige UE nach SOC und PT – PT: Oropharyngealer Schmerz“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.2

4.3.1.3.1.7.3 Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-59 liefert einen Überblick zu häufigen SUE nach SOC und PT in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657). Es werden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit: häufige SUE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)								
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums								
Gesamt	82	11 (13)	90	18 (20)	0,62 [0,27; 1,41]	0,67 [0,34; 1,33]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,309
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	82	9 (11)	90	16 (18)	0,57 [0,24; 1,37]	0,62 [0,29; 1,32]	-0,07 [-0,17; 0,04]	0,279
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	82	6 (7)	90	10 (11)	0,63 [0,22; 1,82]	0,66 [0,25; 1,73]	-0,04 [-0,12; 0,05]	0,441
PT: Pneumonie	82	5 (6)	90	5 (6)	1,10 [0,31; 3,96]	1,10 [0,33; 3,65]	0,01 [-0,06; 0,08]	>0,999
METREO (MEA117113)								
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums								
Gesamt	83	9 (11)	87	13 (15)	0,69 [0,28; 1,72]	0,73 [0,33; 1,61]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,497
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	83	8 (10)	87	13 (15)	0,61 [0,24; 1,55]	0,65 [0,28; 1,48]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,355
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	83	9 (11)	87	9 (10)	1,05 [0,40; 2,80]	1,05 [0,44; 2,51]	0,00 [-0,09; 0,10]	>0,999
PT: Pneumonie	83	6 (7)	87	6 (7)	1,05 [0,33; 3,40]	1,05 [0,35; 3,12]	0,00 [-0,07; 0,08]	>0,999

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
MATINEE (208657)								
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums								
Gesamt	403	55 (14)	401	62 (15)	0,86 [0,58; 1,28]	0,88 [0,63; 1,23]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,485
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	403	46 (11)	401	55 (14)	0,81 [0,53; 1,23]	0,83 [0,58; 1,20]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,340
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt	403	32 (8)	401	31 (8)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,64; 1,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	>0,999
PT: Pneumonie	403	14 (3)	401	14 (3)	0,99 [0,47; 2,11]	1,00 [0,48; 2,06]	0,00 [-0,03; 0,03]	>0,999
SOC: Herzerkrankungen								
Gesamt	403	13 (3)	401	16 (4)	0,80 [0,38; 1,69]	0,81 [0,39; 1,66]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,577
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamt	403	8 (2)	401	12 (3)	0,66 [0,27; 1,62]	0,66 [0,27; 1,61]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,376
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests.								

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

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.6								

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den häufigen SUE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-61).

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: häufige SUE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
SOC PT									
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)									
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums									
Gesamt	568	75 (13)	578	93 (16)	0,79 [0,57; 1,10]	0,82 [0,61; 1,11]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,206	0,773
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	568	63 (11)	578	84 (15)	0,73 [0,52; 1,04]	0,76 [0,55; 1,06]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,108	0,744
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamt	568	47 (8)	578	50 (9)	0,96 [0,63; 1,45]	0,96 [0,64; 1,43]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,840	0,722
PT: Pneumonie	568	25 (4)	578	25 (4)	1,03 [0,58; 1,82]	1,03 [0,59; 1,79]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,924	0,991
SOC: Herzerkrankungen									
Gesamt	568	15 (3)	578	23 (4)	0,65 [0,34; 1,26]	0,66 [0,35; 1,27]	NE	0,214	0,196
SOC: Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	568	11 (2)	578	14 (2)	0,79 [0,35; 1,75]	0,79 [0,36; 1,75]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,565	0,154
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥300 Zellen/µl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.									
Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.									

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

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.									
b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a].									
c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion.									
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.6 und 311.7									

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den häufigen SUE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-62).

4.3.1.3.1.7.4 Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT

In Tabelle 4-63 sind für die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sämtliche UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC				
PT				
METREX (MEA117106)				
SOC: Herzerkrankungen				
Gesamt	82	0	90	3 (3)
PT: Rechtsschenkelblock	82	0	90	1 (1)
PT: Herzinsuffizienz chronisch	82	0	90	1 (1)
PT: Myokardinfarkt	82	0	90	1 (1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	82	0	90	1 (1)
PT: Abdominale Beschwerden	82	0	90	1 (1)
PT: Übelkeit	82	0	90	1 (1)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	82	0	90	1 (1)
PT: Atemwegserkrankung infolge der Einatmung von Rauch	82	0	90	1 (1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamt	82	0	90	1 (1)
PT: Appetit vermindert	82	0	90	1 (1)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	82	1 (1)	90	0
PT: Brustkrebs	82	1 (1)	90	0
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	82	0	90	1 (1)

Studie SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Gehirnnebel	82	0	90	1 (1)
PT: Kopfschmerzen	82	0	90	1 (1)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	82	1 (1)	90	0
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	82	1 (1)	90	0
METREO (MEA117113)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	83	0	87	4 (5)
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	83	0	87	3 (3)
PT: Pneumothorax spontan	83	0	87	1 (1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	83	0	87	3 (3)
PT: Osteomyelitis	83	0	87	1 (1)
PT: Pharyngitis	83	0	87	1 (1)
PT: Pneumonie	83	0	87	1 (1)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	83	1 (1)	87	2 (2)
PT: Adenokarzinom des Kolons	83	0	87	1 (1)
PT: Neubildung der Lunge boesartig	83	1 (1)	87	0
PT: Prostatakarzinom	83	0	87	1 (1)
SOC: Herzerkrankungen				
Gesamt	83	0	87	2 (2)
PT: Akuter Myokardinfarkt	83	0	87	1 (1)
PT: Herzstillstand	83	0	87	1 (1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	83	0	87	1 (1)
PT: Gastrointestinalblutung	83	0	87	1 (1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	83	0	87	1 (1)
PT: Periphere sensomotorische Neuropathie	83	0	87	1 (1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	83	0	87	1 (1)

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC PT				
PT: Ekzem	83	0	87	1 (1)
MATINEE (208657)				
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	403	4 (<1)	401	7 (2)
PT: Neubildung der Lunge boesartig	403	2 (<1)	401	1 (<1)
PT: Brustkrebs	403	0	401	1 (<1)
PT: Karzinom der Bronchien	403	0	401	1 (<1)
PT: Kolorektales Karzinom	403	0	401	1 (<1)
PT: Neubildung der Lunge	403	1 (<1)	401	0
PT: Adenokarzinom der Lunge	403	0	401	1 (<1)
PT: Adenokarzinom der Lunge Stadium I	403	0	401	1 (<1)
PT: Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	403	0	401	1 (<1)
PT: Kleinzelliges Karzinom	403	1 (<1)	401	0
SOC: Herzerkrankungen				
Gesamt	403	2 (<1)	401	1 (<1)
PT: Herzstillstand	403	2 (<1)	401	0
PT: Stress-Kardiomyopathie	403	0	401	1 (<1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	403	1 (<1)	401	2 (<1)
PT: COVID-19	403	1 (<1)	401	0
PT: Lungentuberkulose	403	0	401	1 (<1)
PT: Skrotalabszess	403	0	401	1 (<1)
SOC: Untersuchungen				
Gesamt	403	1 (<1)	401	2 (<1)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	403	0	401	2 (<1)
PT: Mycobacterium tuberculosis Komplex-Test negativ	403	1 (<1)	401	0
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	403	2 (<1)	401	1 (<1)
PT: Apoplektischer Insult	403	1 (<1)	401	0
PT: Kopfschmerzen	403	0	401	1 (<1)
PT: Ischämischer Schlaganfall	403	1 (<1)	401	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Gesamt	403	0	401	2 (<1)

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Myalgie	403	0	401	1 (<1)
PT: Rhabdomyolyse	403	0	401	1 (<1)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	403	1 (<1)	401	0
PT: Verfahrensbedingter Pneumothorax	403	1 (<1)	401	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	403	1 (<1)	401	0
PT: Angst	403	1 (<1)	401	0
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Gesamt	403	0	401	1 (<1)
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung	403	0	401	1 (<1)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	403	0	401	1 (<1)
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	403	0	401	1 (<1)
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104.				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.14				

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind

sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)				
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	568	6 (1)	578	9 (2)
PT: Neubildung der Lunge bösartig	568	3 (<1)	578	1 (<1)
PT: Brustkrebs	568	1 (<1)	578	1 (<1)
PT: Adenokarzinom des Kolons	568	0	578	1 (<1)
PT: Karzinom der Bronchien	568	0	578	1 (<1)
PT: Kolorektales Karzinom	568	0	578	1 (<1)
PT: Neubildung der Lunge	568	1 (<1)	578	0
PT: Adenokarzinom der Lunge	568	0	578	1 (<1)
PT: Adenokarzinom der Lunge Stadium I	568	0	578	1 (<1)
PT: Prostatakarzinom	568	0	578	1 (<1)
PT: Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	568	0	578	1 (<1)
PT: Kleinzelliges Karzinom	568	1 (<1)	578	0
SOC: Herzerkrankungen				
Gesamt	568	2 (<1)	578	6 (1)
PT: Herzstillstand	568	2 (<1)	578	1 (<1)
PT: Akuter Myokardinfarkt	568	0	578	1 (<1)
PT: Rechtsschenkelblock	568	0	578	1 (<1)
PT: Herzinsuffizienz chronisch	568	0	578	1 (<1)
PT: Myokardinfarkt	568	0	578	1 (<1)
PT: Stress-Kardiomyopathie	568	0	578	1 (<1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	568	1 (<1)	578	5 (<1)
PT: COVID-19	568	1 (<1)	578	0
PT: Osteomyelitis	568	0	578	1 (<1)

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Pharyngitis	568	0	578	1 (<1)
PT: Pneumonie	568	0	578	1 (<1)
PT: Lungentuberkulose	568	0	578	1 (<1)
PT: Skrotalabszess	568	0	578	1 (<1)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	568	1 (<1)	578	5 (<1)
PT: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	568	1 (<1)	578	4 (<1)
PT: Pneumothorax spontan	568	0	578	1 (<1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	568	2 (<1)	578	3 (<1)
PT: Kopfschmerzen	568	0	578	2 (<1)
PT: Gehirnnebel	568	0	578	1 (<1)
PT: Apoplektischer Insult	568	1 (<1)	578	0
PT: Ischämischer Schlaganfall	568	1 (<1)	578	0
PT: Periphere sensomotorische Neuropathie	568	0	578	1 (<1)
SOC: Untersuchungen				
Gesamt	568	1 (<1)	578	2 (<1)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	568	0	578	2 (<1)
PT: Mycobacterium tuberculosis Komplex-Test negativ	568	1 (<1)	578	0
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	568	0	578	2 (<1)
PT: Abdominale Beschwerden	568	0	578	1 (<1)
PT: Gastrointestinalblutung	568	0	578	1 (<1)
PT: Übelkeit	568	0	578	1 (<1)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	568	1 (<1)	578	1 (<1)
PT: Verfahrensbedingter Pneumothorax	568	1 (<1)	578	0
PT: Atemwegserkrankung infolge der Einatmung von Rauch	568	0	578	1 (<1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Gesamt	568	0	578	2 (<1)
PT: Myalgie	568	0	578	1 (<1)

Studien SOC PT	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Rhabdomyolyse	568	0	578	1 (<1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamt	568	0	578	1 (<1)
PT: Appetit vermindert	568	0	578	1 (<1)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	568	1 (<1)	578	0
PT: Angst	568	1 (<1)	578	0
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Gesamt	568	0	578	1 (<1)
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung	568	0	578	1 (<1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	568	0	578	1 (<1)
PT: Ekzem	568	0	578	1 (<1)
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.14				

4.3.1.3.1.7.5 Sicherheit: UESI

Tabelle 4-65 liefert einen Überblick zu UESI in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit: UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)								
SUE	82	17 (21)	90	28 (31)	0,58 [0,29; 1,16]	0,67 [0,39; 1,12]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,164
Systemische Reaktionen	82	2 (2)	90	2 (2)	1,10 [0,15; 7,99]	1,10 [0,16; 7,61]	0,00 [-0,04; 0,05]	>0,999
Überempfindlichkeitsreaktionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	82	3 (4)	90	1 (1)	3,38 [0,34; 33,15]	3,29 [0,35; 31,03]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,349
Alle Infektionen	82	34 (41)	90	45 (50)	0,71 [0,39; 1,29]	0,83 [0,60; 1,15]	-0,09 [-0,23; 0,06]	0,286
Schwerwiegende Infektionen	82	6 (7)	90	10 (11)	0,63 [0,22; 1,82]	0,66 [0,25; 1,73]	-0,04 [-0,12; 0,05]	0,441
Potenziell opportunistische Infektionen	82	1 (1)	90	2 (2)	0,54 [0,05; 6,10]	0,55 [0,05; 5,94]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,999
Neoplasien	82	5 (6)	90	3 (3)	1,88 [0,44; 8,14]	1,83 [0,45; 7,42]	0,03 [-0,04; 0,09]	0,481

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Maligne Erkrankungen	82	3 (4)	90	2 (2)	1,67 [0,27; 10,26]	1,65 [0,28; 9,61]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,670
Herzerkrankungen	82	8 (10)	90	8 (9)	1,11 [0,40; 3,10]	1,10 [0,43; 2,79]	0,01 [-0,08; 0,10]	>0,999
Schwerwiegende Herzerkrankungen	82	2 (2)	90	4 (4)	0,54 [0,10; 3,02]	0,55 [0,10; 2,92]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,684
Schwere CVT-Ereignisse	82	2 (2)	90	5 (6)	0,43 [0,08; 2,25]	0,44 [0,09; 2,20]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,447
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	82	0	90	1 (1)	NC	NC	NC	NC
METREO (MEA117113)								
SUE	83	17 (20)	87	23 (26)	0,72 [0,35; 1,47]	0,77 [0,45; 1,34]	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,373
Systemische Reaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Überempfindlichkeitsreaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	83	2 (2)	87	2 (2)	1,05 [0,14; 7,63]	1,05 [0,15; 7,27]	0,00 [-0,04; 0,05]	>0,999
Alle Infektionen	83	45 (54)	87	52 (60)	0,80 [0,43; 1,46]	0,91 [0,70; 1,18]	-0,06 [-0,20; 0,09]	0,536
Schwerwiegende Infektionen	83	9 (11)	87	9 (10)	1,05 [0,40; 2,80]	1,05 [0,44; 2,51]	0,00 [-0,09; 0,10]	>0,999

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Potenziell opportunistische Infektionen	83	2 (2)	87	2 (2)	1,05 [0,14; 7,63]	1,05 [0,15; 7,27]	0,00 [-0,04; 0,05]	>0,999
Neoplasien	83	3 (4)	87	2 (2)	1,59 [0,26; 9,79]	1,57 [0,27; 9,17]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,677
Maligne Erkrankungen	83	1 (1)	87	2 (2)	0,52 [0,05; 5,83]	0,52 [0,05; 5,67]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,999
Herzerkrankungen	83	2 (2)	87	5 (6)	0,40 [0,08; 2,15]	0,42 [0,08; 2,10]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,444
Schwerwiegende Herzerkrankungen	83	0	87	3 (3)	NC	NC	NC	NC
Schwere CVT-Ereignisse	83	0	87	3 (3)	NC	NC	NC	NC
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	83	0	87	1 (1)	NC	NC	NC	NC
MATINEE (208657)								
SUE	403	99 (25)	401	112 (28)	0,84 [0,61; 1,15]	0,88 [0,70; 1,11]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,298
Systemische Reaktionen	403	5 (1)	401	5 (1)	0,99 [0,29; 3,46]	1,00 [0,29; 3,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	>0,999
Überempfindlichkeitsreaktionen	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	403	2 (<1)	401	3 (<1)	0,66 [0,11; 3,98]	0,66 [0,11; 3,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,686

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Alle Infektionen	403	190 (47)	401	172 (43)	1,19 [0,90; 1,57]	1,10 [0,94; 1,28]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,229
Schwerwiegende Infektionen	403	32 (8)	401	31 (8)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,64; 1,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	>0,999
Potenziell opportunistische Infektionen	403	4 (<1)	401	7 (2)	0,56 [0,16; 1,94]	0,57 [0,17; 1,93]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,383
Neoplasien	403	9 (2)	401	17 (4)	0,52 [0,23; 1,17]	0,53 [0,24; 1,17]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,115
Maligne Erkrankungen	403	8 (2)	401	13 (3)	0,60 [0,25; 1,47]	0,61 [0,26; 1,46]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,279
Herzerkrankungen	403	31 (8)	401	44 (11)	0,68 [0,42; 1,09]	0,70 [0,45; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,116
Schwerwiegende Herzerkrankungen	403	13 (3)	401	16 (4)	0,80 [0,38; 1,69]	0,81 [0,39; 1,66]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,577
Schwere CVT-Ereignisse	403	20 (5)	401	29 (7)	0,67 [0,37; 1,21]	0,69 [0,39; 1,19]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,188
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	403	6 (1)	401	15 (4)	0,39 [0,15; 1,01]	0,40 [0,16; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,049
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.10								

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UESI (siehe Tabelle 4-65)

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UESI (siehe Tabelle 4-65)

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den UESI (siehe Tabelle 4-65)

- Schwerwiegende ischämische Ereignisse (RR [95-%-KI]: 0,40 [1,16; 1,02]; p = 0,049)

Für alle weiteren UESI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)									
SUE	568	133 (23)	578	163 (28)	0,78 [0,60; 1,01]	0,83 [0,66; 1,04]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,111	0,691
Systemische Reaktionen	568	7 (1)	578	7 (1)	NE	1,02 [0,36; 2,92]	NE	0,966	0,997
Überempfindlichkeitsreaktionen	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	568	7 (1)	578	6 (1)	1,22 [0,41; 3,66]	1,22 [0,41; 3,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,726	0,516
Alle Infektionen	568	269 (47)	578	269 (47)	1,04 [0,82; 1,31]	1,02 [0,86; 1,21]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,828	0,433
Schwerwiegende Infektionen	568	47 (8)	578	50 (9)	0,96 [0,63; 1,45]	0,96 [0,64; 1,43]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,840	0,722
Potenziell opportunistische Infektionen	568	7 (1)	578	11 (2)	0,65 [0,25; 1,68]	0,65 [0,25; 1,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,375	0,865
Neoplasien	568	17 (3)	578	22 (4)	0,78 [0,41; 1,49]	0,79 [0,42; 1,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,465	0,228
Maligne Erkrankungen	568	12 (2)	578	17 (3)	0,71 [0,34; 1,50]	0,72 [0,34; 1,50]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,380	0,594

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

Studien	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^b	
Herzerkrankungen	568	41 (7)	578	57 (10)	0,71 [0,46; 1,08]	0,73 [0,49; 1,09]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,125	0,560
Schwerwiegende Herzerkrankungen	568	15 (3)	578	23 (4)	0,65 [0,34; 1,26]	0,66 [0,35; 1,27]	NE	0,214	0,196
Schwere CVT-Ereignisse	568	22 (4)	578	37 (6)	0,58 [0,34; 1,00]	0,60 [0,35; 1,02]	NE	0,058	0,216
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	568	6 (1)	578	17 (3)	0,35 [0,13; 0,88]	0,35 [0,14; 0,90]	NE	0,029	0,550
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm. b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a]. c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.10 und 311.11									

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den UESI (Tabelle 4-66):

- Schwerwiegende ischämische Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,35 [0,14; 0,90]; $p = 0,029$)

Für diesen Vorteil von Mepolizumab + SoC zeigt sich in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) keine statistisch signifikante Heterogenität ($p = 0,550$). Für alle weiteren UESI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

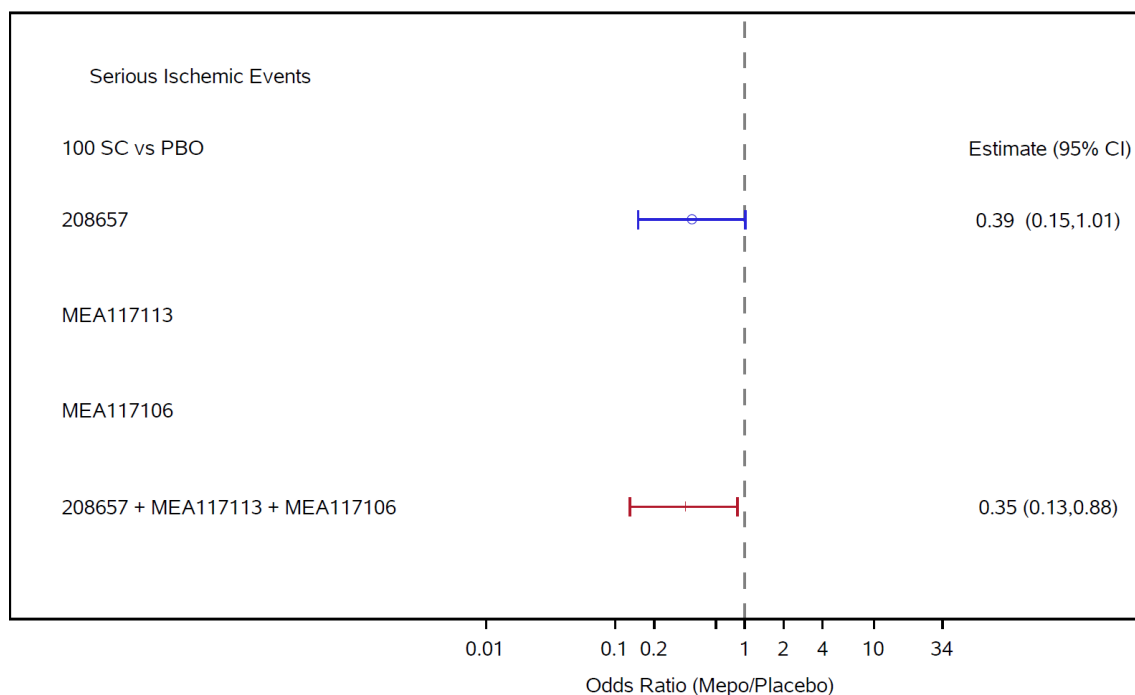


Abbildung 4-38: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: UESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.9

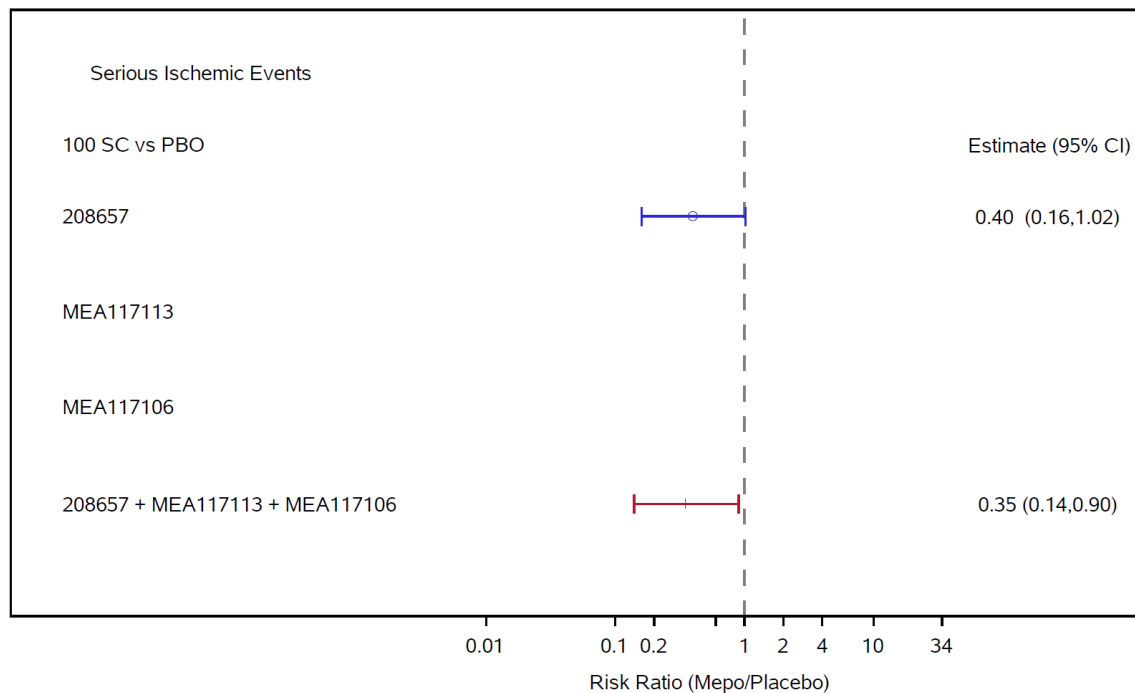


Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: UESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.10

4.3.1.3.1.7.6 Sicherheit: SUESI

Tabelle 4-67 liefert einen Überblick zu SUESI in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657).

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit: schwerwiegende UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
METREX (MEA117106)								
SUE	82	17 (21)	90	28 (31)	0,58 [0,29; 1,16]	0,67 [0,39; 1,12]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,164
Systemische Reaktionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Überempfindlichkeitsreaktionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Alle Infektionen	82	6 (7)	90	10 (11)	0,63 [0,22; 1,82]	0,66 [0,25; 1,73]	-0,04 [-0,12; 0,05]	0,441
Schwerwiegende Infektionen	82	6 (7)	90	10 (11)	0,63 [0,22; 1,82]	0,66 [0,25; 1,73]	-0,04 [-0,12; 0,05]	0,441
Potenziell opportunistische Infektionen	82	0	90	0	NC	NC	NC	NC
Neoplasien	82	2 (2)	90	0	NC	NC	NC	NC
Maligne Erkrankungen	82	2 (2)	90	0	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen	82	2 (2)	90	4 (4)	0,54 [0,10; 3,02]	0,55 [0,10; 2,92]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,684

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Schwerwiegende Herzerkrankungen	82	2 (2)	90	4 (4)	0,54 [0,10; 3,02]	0,55 [0,10; 2,92]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,684
Schwere CVT-Ereignisse	82	2 (2)	90	5 (6)	0,43 [0,08; 2,25]	0,44 [0,09; 2,20]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,447
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	82	0	90	1 (1)	NC	NC	NC	NC
METREO (MEA117113)								
SUE	83	17 (20)	87	23 (26)	0,72 [0,35; 1,47]	0,77 [0,45; 1,34]	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,373
Systemische Reaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Überempfindlichkeitsreaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Alle Infektionen	83	9 (11)	87	9 (10)	1,05 [0,40; 2,80]	1,05 [0,44; 2,51]	0,00 [-0,09; 0,10]	>0,999
Schwerwiegende Infektionen	83	9 (11)	87	9 (10)	1,05 [0,40; 2,80]	1,05 [0,44; 2,51]	0,00 [-0,09; 0,10]	>0,999
Potenziell opportunistische Infektionen	83	0	87	0	NC	NC	NC	NC
Neoplasien	83	1 (1)	87	2 (2)	0,52 [0,05; 5,83]	0,52 [0,05; 5,67]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,999

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	ARR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Maligne Erkrankungen	83	1 (1)	87	2 (2)	0,52 [0,05; 5,83]	0,52 [0,05; 5,67]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,999
Herzerkrankungen	83	0	87	3 (3)	NC	NC	NC	NC
Schwerwiegende Herzerkrankungen	83	0	87	3 (3)	NC	NC	NC	NC
Schwere CVT-Ereignisse	83	0	87	3 (3)	NC	NC	NC	NC
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	83	0	87	1	NC	NC	NC	NC
MATINEE (208657)								
SUE	403	99 (25)	401	112 (28)	0,84 [0,61; 1,15]	0,88 [0,70; 1,11]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,298
Systemische Reaktionen	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Überempfindlichkeitsreaktionen	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	403	0	401	0	NC	NC	NC	NC
Alle Infektionen	403	32 (8)	401	31 (8)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,64; 1,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	>0,999
Schwerwiegende Infektionen	403	32 (8)	401	31 (8)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,64; 1,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	>0,999

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Potenziell opportunistische Infektionen	403	1 (<1)	401	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,96]	1,00 [0,06; 15,85]	0,00 [-0,01; 0,01]	>0,999
Neoplasien	403	8 (2)	401	12 (3)	0,66 [0,27; 1,62]	0,66 [0,27; 1,61]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,376
Maligne Erkrankungen	403	8 (2)	401	11 (3)	0,72 [0,29; 1,80]	0,72 [0,29; 1,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,497
Herzerkrankungen	403	13 (3)	401	16 (4)	0,80 [0,38; 1,69]	0,81 [0,39; 1,66]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,577
Schwerwiegende Herzerkrankungen	403	13 (3)	401	16 (4)	0,80 [0,38; 1,69]	0,81 [0,39; 1,66]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,577
Schwere CVT-Ereignisse	403	20 (5)	401	29 (7)	0,67 [0,37; 1,21]	0,69 [0,39; 1,19]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,188
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	403	6 (1)	401	15 (4)	0,39 [0,15; 1,01]	0,40 [0,16; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,049
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Populationen der Einzelstudien durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen b: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.12								

METREX (MEA117106)

In der Studie METREX (MEA117106) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den SUESI (siehe Tabelle 4-67).

METREO (MEA117113)

In der Studie METREO (MEA117113) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den SUESI (siehe Tabelle 4-67).

MATINEE (208657)

In der Studie MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den SUESI (siehe Tabelle 4-67):

- Schwerwiegende ischämische Ereignisse (RR [95-%-KI]: 0,40 [1,16; 1,02]; p = 0,049)

Für alle weiteren SUESI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Metaanalyse

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit wurden im vorliegenden Dossier die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) basierend auf den individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst. Auf Grundlage der im Wesentlichen identischen Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen in den Studienarmen, erlaubten Begleit- und Notfalltherapien sowie Operationalisierungen der Endpunkte sind sowohl die Studienpopulationen als auch die Studienresultate hinreichend homogen. Die Ergebnisse der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Metaanalyse für „Sicherheit: schwerwiegende UESI“ aus den RCTs METREX, METREO und MATINEE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie *Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95-%-KI]	RR ^b [95-%-KI]	ARR [95-%-KI]	p-Wert ^b	
METREX (MEA117106) + METREO (MEA117113) + MATINEE (208657)									
SUE	568	133 (23)	578	163 (28)	0,78 [0,60; 1,01]	0,83 [0,66; 1,04]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,111	0,691
Systemische Reaktionen	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Überempfindlichkeitsreaktionen	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Nicht-allergische Reaktionen	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Anaphylaxie	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Reaktionen an der Einstichstelle	568	0	578	0	NC	NC	NC	NC	NC
Alle Infektionen	568	47 (8)	578	50 (9)	0,96 [0,63; 1,45]	0,96 [0,64; 1,43]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,840	0,722
Schwerwiegende Infektionen	568	47 (8)	578	50 (9)	0,96 [0,63; 1,45]	0,96 [0,64; 1,43]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,840	0,722
Potenziell opportunistische Infektionen	568	1 (<1)	578	1 (<1)	NE	1,00 [0,06; 15,91]	NE	0,998	NE
Neoplasien	568	11 (2)	578	14 (2)	0,79 [0,35; 1,75]	0,79 [0,36; 1,75]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,565	0,154
Maligne Erkrankungen	568	11 (2)	578	13 (2)	0,85 [0,38; 1,92]	0,85 [0,38; 1,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,701	0,166

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

Studie	Mepolizumab + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt				p-Wert für Interaktion Studie * Behandlung ^c
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]	RR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^b	
Herzerkrankungen	568	15 (3)	578	23 (4)	0,65 [0,34; 1,26]	0,66 [0,35; 1,27]	NE	0,214	0,196
Schwerwiegende Herzerkrankungen	568	15 (3)	578	23 (4)	0,65 [0,34; 1,26]	0,66 [0,35; 1,27]	NE	0,214	0,196
Schwere CVT-Ereignisse	568	22 (4)	578	37 (6)	0,58 [0,34; 1,00]	0,60 [0,35; 1,02]	NE	0,058	0,216
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	568	6 (1)	578	17 (3)	0,35 [0,13; 0,88]	0,35 [0,14; 0,90]	NE	0,029	0,550
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der mITT-300-Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl beim Screening umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) wurden die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit (8 Wochen) herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Hinweis: OR <1, RR <1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. a: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm. b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [a]. c: Der p-Wert für die Interaktion von Studie und Behandlung dient als Maß für die Heterogenität zwischen den Studien. Verwendet wurde das Analysemodell wie in Fußnote [b] mit einer zusätzlichen Kovariate für die Studien*Behandlungs-Interaktion. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 311.12 und 311.13									

In der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigt sich folgender statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC in den SUESI (Tabelle 4-68).

- Schwerwiegende ischämische Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,35 [0,14; 0,90]; $p = 0,029$)

Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC ist in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) ohne bedeutsame Heterogenität ($p = 0,550$). Für alle weiteren SUESI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

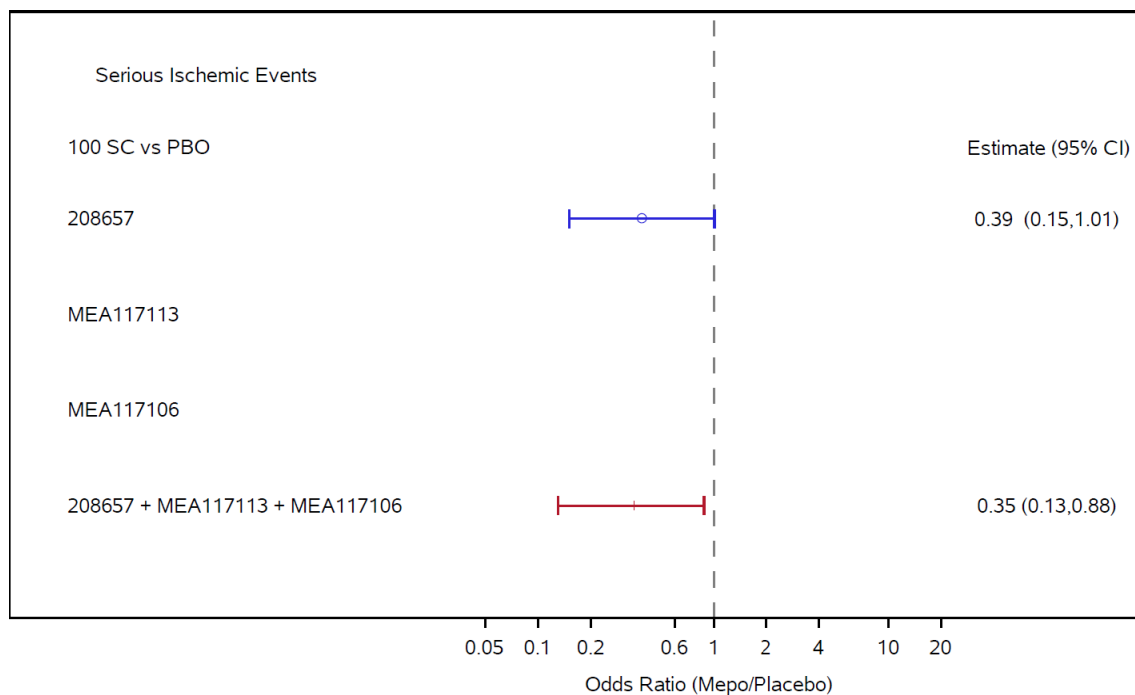


Abbildung 4-40: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: SUESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [OR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.11

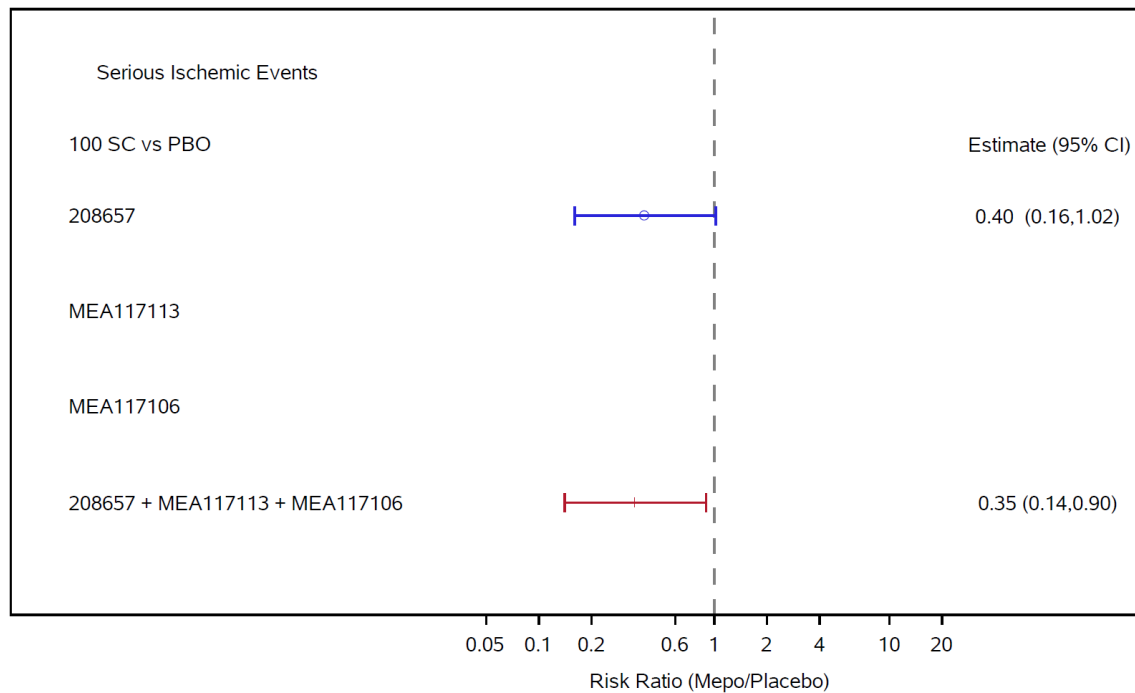


Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt „Sicherheit: SUESI – Schwerwiegende ischämische Ereignisse“ aus den RCTs MATINEE (208657), METREO (MEA117113) und METREX (MEA117106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel [RR]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 311.12

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 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-69 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70 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 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ergebnisse der Phase-III- Studien für den Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber Placebo plus Dreifachtherapie lediglich ergänzend dargestellt und somit nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine weiteren Untersuchungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, hat der G-BA folgende zVT festgelegt [1]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

GSK folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA, jedoch wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert. Dies liegt darin begründet, dass Dupilumab erst seit Juni 2024 in der Indikation COPD zugelassen ist und somit am 06.02.2025 der Beschluss über die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens veröffentlicht wurde. Entsprechend ist Dupilumab erst seit Quartal I 2025 Teil der zVT. Vor der Marktzulassung von Dupilumab in der Indikation COPD – und damit zum Zeitpunkt der Durchführung des klinischen Studienprogramms von Mepolizumab bei COPD-Patienten – galt eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS als medizinischer Versorgungsstandard (*Standard of Care*, SoC) für die meisten betroffenen Patienten. Zudem wird Roflumilast, ein weiterer Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT, insbesondere aufgrund seines ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen [5-10] in der Routineversorgung nur sehr zurückhaltend eingesetzt, weshalb es auch in den klinischen Studien kaum zur Anwendung kam.

Da im vorliegenden Dossier kein Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zVT möglich ist, werden als bestverfügbare Evidenz die randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) vorgelegt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie untersucht wurden. Diese klinischen Studien werden gemäß der Evidenzklassifizierung in der Verfahrensordnung des G-BA als Evidenzstufe 1b eingeordnet. Darüber hinaus erfolgt eine auf den individuellen Patientendaten basierende metaanalytische Zusammenfassung der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657), wodurch die Evidenzstufe 1a erreicht wird. Anhand der hier vorliegenden Evidenz von hoher Aussagekraft wird der Behandlungseffekt von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC dargestellt.

Zudem wird im vorliegenden Dossier ergänzend ein indirekter Vergleich von Mepolizumab + SoC mit Dupilumab + SoC präsentiert (siehe Abschnitt 4.4). Der indirekte Vergleich basiert auf den patientenindividuellen Daten der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie auf den publizierten Daten der Studien BOREAS (NCT03930732 [11]) und NOTUS (NCT04456673 [12]). Übereinstimmend mit dem Therapiestandard im Zeitraum der Studiendurchführung dient Placebo + SoC als Brückenkompator. Zunächst wurden die Einschlusskriterien aus den Studien BOREAS und NOTUS (z. B. hinsichtlich Bluteosinophilen-Wert, chronische Bronchitis, mMRC, Lungenfunktion) auf die Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) angewendet, um weitgehend homogene Populationen zu erfassen. Anschließend wurde ein *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) zum Ausgleich der verbleibenden Unterschiede in den Baseline-Charakteristika durchgeführt [13]. Der indirekte Vergleich soll eine Gegenüberstellung von Mepolizumab und Dupilumab hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ermöglichen, wird jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Einordnung der Studien für die Bewertung des Behandlungseffekts

Die Ergebnisse der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Randomisierungssequenz der drei RCTs wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen war gewährleistet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor und sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden ebenfalls nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F) und somit eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse erreicht.

Der Bewertung des Behandlungseffekts von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber Placebo plus Dreifachtherapie liegen hinreichend valide und patientenrelevante Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zugrunde (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Therapie der Patienten in den Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) umfasste alle zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in der Versorgungspraxis etablierten Optionen und war damit hinreichend ausgeschöpft. Der Großteil der Patienten erhielt entsprechend dem SoC im Anwendungsgebiet eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS. Roflumilast war zwar eine Therapieoption als Add-On zur Dreifachtherapie, wurde jedoch entsprechend der Ausführung zur Versorgungssituation in Modul 3 auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten angewendet. Dupilumab war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen, weshalb der Wirkstoff nicht als Therapieoption zur Verfügung stand.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ermöglichen die Phase-III-Studien eine qualitativ hochwertige Einschätzung des Behandlungseffekts von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber einer alleinigen Dreifachtherapie, welche vor der Marktzulassung von Dupilumab für den Großteil der betroffenen Patienten den SoC im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellte.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Behandlungseffekt von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab werden die randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie die auf den patientenindividuellen Daten

basierende metaanalytische Zusammenfassung dieser drei RCTs herangezogen. Die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) schlossen neben Patienten mit einem eosinophilen Phänotyp (Bluteosinophile ≥ 300 Zellen/ μ l zum Screening) auch Patienten mit niedrigeren Bluteosinophilen-Werten ein, weshalb im Dossier die Ergebnisse der *post hoc* durchgeführten Analysen dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die RCTs METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und unterliegen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene nur einem geringen Verzerrungspotenzial, wodurch die Ergebnisse eine hohe Aussagekraft aufweisen.

Tabelle 4-82 zeigt das Ausmaß des Behandlungseffekts von Mepolizumab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist. Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT), SUE nach SOC und PT, UE von speziellem Interesse (UESI) und schwerwiegenden UESI (SUESI) dargestellt.

Tabelle 4-82: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
Mortalität			
Todesfälle jeglicher Ursache	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,39; 1,59] RR ^c : 0,79 [0,39; 1,59]; p=0,509 ARR: -0,01 [-0,02; 0,01]	Kein Vorteil
Morbidität			
COPD-Exazerbationen			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen	METREX	Ratenverhältnis ^d : 0,68 [0,50; 0,92]; p=0,013	Geringer Vorteil
	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,011	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,68; 0,91]; p=0,002	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ^g	METREX	HR ^e : 0,50 [0,34; 0,72]; p<0,001	Erheblicher Vorteil
	MATINEE	HR ^e : 0,77 [0,64; 0,93]; p=0,009	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,72 [0,62; 0,85]; p<0,001	Beträchtlicher Vorteil
Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,65 [0,43; 0,96]; p=0,032	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,71 [0,51; 0,98]; p=0,038	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,74 [0,56; 0,98]; p=0,037	Geringer Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,75 [0,52; 1,07]; p=0,113	Kein Vorteil
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,73 [0,53; 1,01]; p=0,055	Kein Vorteil
CAT			
Anteil der Responder beim CAT	METREO	OR ^f : 0,30 [0,13; 0,74] RR ^g : 0,40 [0,18; 0,88]; p=0,024 ARR: -0,17 [-0,58; 0,25]	Beträchtlicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,87 [0,65; 1,16] RR ^g : 0,92 [0,72; 1,16]; p=0,458 ARR: -0,02 [-0,18; 0,13]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im CAT	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-0,99; 0,58]; p=0,610 Hedges' g ⁱ : -0,03 [-0,16; 0,09]	Kein Vorteil
EQ-5D-VAS			
Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,81 [0,59; 1,10] RR ^g : 0,87 [0,68; 1,13]; p=0,296 ARR: -0,04 [-0,20; 0,12]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : 1,9 [-0,17; 3,97]; p=0,073 Hedges' g ⁱ : 0,12 [-0,01; 0,25]	Kein Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
E-RS: COPD ^j			
Anteil der Responder beim E-RS:COPD	MATINEE	OR ^f : 0,92 [0,61; 1,38] RR ^g : 0,93 [0,66; 1,32]; p=0,689 ARR: -0,01 [-0,20; 0,18]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD	MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-1,01; 0,54]; p=0,555 Hedges' g ⁱ : -0,05 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C			
Anteil der Responder beim SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,75 [0,56; 1,01] RR ^g : 0,81 [0,63; 1,05]; p=0,117 ARR: -0,04 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -2,2 [-4,19; -0,30]; p=0,024 Hedges' g ⁱ : -0,15 [-0,27; -0,02]	Kein Vorteil
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,95 [0,72; 1,26] RR ^c : 0,99 [0,87; 1,13]; p=0,874 ARR: -0,01 [-0,11; 0,09]	Kein Vorteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
SUE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,60; 1,01] RR ^c : 0,83 [0,66; 1,04]; p=0,111 ARR: -0,05 [-0,11; 0,01]	Kein Vorteil
Therapieabbruch aufgrund UE	METREO	OR ^k : 0,07 [0,01; 0,54] RR ^k : 0,08 [0,01; 0,60]; p=0,001 ^l ARR ^k : -0,14 [-0,22; -0,06]	Erheblicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,42 [0,23; 0,78] RR ^c : 0,44 [0,24; 0,80]; p=0,008 ARR: -0,03 [-0,05; 0,00]	Beträchtlicher Vorteil
Häufige UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt	METREO	OR ^k : 2,75 [1,17; 6,46] RR ^k : 2,33 [1,13; 4,82]; p=0,024 ^l ARR ^k : 0,14 [0,03; 0,25]	Nachteil
PT: Kopfschmerzen	METREO	OR ^k : 3,62 [1,25; 10,46] RR ^k : 3,14 [1,20; 8,27]; p=0,016 ^l ARR ^k : 0,12 [0,03; 0,22]	Nachteil

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt ^{fm}	METREO	OR ^k : 2,69 [1,25; 5,81] RR ^k : 2,18 [1,18; 4,06]; p=0,015 ^l ARR ^k : 0,16 [0,04; 0,29]	Nachteil
PT: Oropharyngealer Schmerz	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 3,10 [1,29; 7,42] RR ^c : 2,98 [1,26; 7,06]; p=0,013 ARR: 0,02 [0,00; 0,04]	Nachteil
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
PT: Harnwegsinfektion	MATINEE	OR ^k : 2,63 [1,09; 6,37] RR ^k : 2,56 [1,08; 6,06]; p=0,040 ^l ARR ^k : 0,03 [0,00; 0,05]	Nachteil
UESI/ SUESI			
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	MATINEE	OR ^k : 0,39 [0,15; 1,01] RR ^k : 0,40 [0,16; 1,02]; p=0,049 ^l ARR ^k : -0,02 [-0,04; 0,00]	Kein Vorteil
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,35 [0,13; 0,88] RR ^c : 0,35 [0,14; 0,90]; p=0,029 ARR: NE	Geringer Vorteil

Die Analyse wurde auf Basis der mITT-300-Populationen durchgeführt, die alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Endpunkte „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Sicherheit: UE“ wurden für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Für die PROs wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-)Behandlungsphasen berücksichtigt. Für die Endpunkte „Morbidität: COPD-Exazerbationen“ wurden zusätzlich die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Studie MATINEE (208657) herangezogen.

a: Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach SOC und PT, SUE nach SOC und PT, UESI und SUESI dargestellt.

b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [b].

d: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Als *Offset*-Variable wurde die Log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend (*Missing at Random*, MAR) betrachtet.

e: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random*; *Non-informative Censoring*) betrachtet.

f: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

g: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [f].

h: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für Visite*Baseline und Visite*Studienarm. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

i: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten.

j: Der E-RS:COPD wurde nur in der Studie MATINEE (208657) erhoben.

k: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen

l: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests.

m: Basierend auf einer Analyse der UE unter Ausschluss der krankheitsbezogenen Ereignisse „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ und „Chronische Bronchitis“.

Hinweis: OR <1, RR<1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) im Rahmen der Sicherheit erhoben. Bei den Todesfällen jeglicher Ursache zeigen sich weder in den Einzelstudien noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich insgesamt ein **beträchtlicher Behandlungsvorteil** für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Dieser Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC basiert zum einen auf einem statistisch signifikanten Vorteil von **geringem Ausmaß** hinsichtlich der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen + SoC in der Metaanalyse (0,98 vs. 1,25; Ratenverhältnis [95-%-KI]: 0,79 [0,68; 0,91]; $p = 0,002$). Zum anderen zeigt sich in der Metaanalyse für die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ein statistisch signifikanter Vorteil von **beträchtlichem Ausmaß** (HR [95-%-KI]: 0,72 [0,62; 0,85]; $p < 0,001$). Beide Endpunkte werden als schwerwiegende Symptomatik eingestuft, sodass eine Verbesserung in diesen klinisch- und patientenrelevanten Endpunkten von besonderer Bedeutung ist und mit einer unmittelbaren Verbesserung des Gesundheitszustands einhergeht. Auch hinsichtlich der annualisierten Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme/ oder eine Hospitalisierung erforderten sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von **geringem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC. Die Reduktion von Hospitalisierungen ist von hoher Bedeutung für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten und trägt langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystems bei.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab, der allerdings nach den Maßstäben des IQWiG-Methodenpapiers nicht klinisch relevant ist.

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit zeigt sich insgesamt ein **Vorteil** zugunsten von Mepolizumab + SoC.

In den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der Metaanalyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE und SUE zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich einzelner SOC und PT präsentieren sich in der Studie METREO (MEA117113) Unterschiede zuungunsten von Mepolizumab + SoC bei der SOC „Erkrankungen des Nervensystems, beim PT „Kopfschmerzen“ sowie bei den Ergebnissen ohne krankheitsbezogene Ereignisse in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“. In der Studie

MATINEE (208657) zeigen sich Unterschiede zuungunsten von Mepolizumab beim PT „Harnwegsinfektion“. Die Metaanalyse weist lediglich einen Unterschied zuungunsten von Mepolizumab + SoC beim PT „Oropharyngealer Schmerz“ auf. Die genannten Sicherheitssignale betreffen allesamt nicht-schwere UE.

In der Studie METREO (MEA117113) sowie der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + SoC bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Dieser **Vorteil** ist in der Studie METREO (MEA117113) von **erheblichem Ausmaß** und in der Metaanalyse von **beträchtlichem Ausmaß**.

Bei den UESI/SUESI zeigt sich in der Studie MATINEE (208657) ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden ischämischen Ereignissen. Dieser Vorteil ist in der Metaanalyse von **geringem Ausmaß**. Eine Verringerung von schwerwiegenden ischämischen Ereignissen unterstreicht den Behandlungsvorteil von Mepolizumab + Placebo insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patienten mit COPD aufgrund der durch COPD-Exazerbationen verstärkten systemischen Inflammation häufig kardiale Ereignisse erleiden [33]. Die Verringerung von schwerwiegenden ischämischen Ereignissen bedeutet in der Folge eine Verringerung von kardialen Ereignissen.

In der Gesamtschau zeigen die Sicherheitsergebnisse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) bei einem Vergleich von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC sowohl Vorteile als auch Nachteile. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE und dem UESI/SUESI schwerwiegende ischämische Ereignisse ergibt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von beträchtlichem Ausmaß. Hinsichtlich der vereinzelt auftretenden Nachteile in den UE nach PT ist hervorzuheben, dass sich diese nicht in den Gesamtraten von UE widerspiegeln. Die UE waren überwiegend leicht bis moderat, klinisch gut handhabbar und bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab. Somit zeigt die Sicherheitsbetrachtung keine neuen Signale im Vergleich zu vorangegangenen Studien mit Mepolizumab und es ergibt sich in der Endpunktkategorie Sicherheit insgesamt ein **geringer Vorteil** für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Gesamtschau zum Behandlungseffekt von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Auf Basis der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der metaanalytischen Zusammenfassung dieser drei RCTs zeigt sich ein Vorteil hinsichtlich des medizinischen Behandlungseffekts von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC. Die Behandlung mit Mepolizumab + SoC ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo + SoC beträchtliche Verbesserung der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation. Beide Endpunkte werden als schwerwiegend eingestuft und ihre hier dargelegte klinisch bedeutsame Verbesserung ist gleichzusetzen mit einer unmittelbaren Verbesserung des Gesundheitszustands von Patienten mit COPD. Der beträchtliche Vorteil von Mepolizumab + SoC in der Endpunktkategorie Morbidität geht mit einem Vorteil in der Endpunktkategorie Sicherheit einher.

In der Gesamtschau ergibt sich demnach ein **signifikanter Behandlungsvorteil von beträchtlichem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Indirekter Vergleich von Mepolizumab + SoC mit Dupilumab + SoC

Zur Behandlung von Patienten mit unkontrollierter COPD, die durch eine erhöhte Bluteosinophilenzahl gekennzeichnet ist, erfolgte nahezu zeitgleich zur Durchführung der Studie MATINEE (208657) auch die Durchführung der pivotalen Dupilumab-Studien BOREAS (NCT03930732 [11]) und NOTUS (NCT04456673 [12]). Da ein direkter Vergleich der beiden Therapieoptionen aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt fehlenden Marktzulassung von Dupilumab nicht möglich war, wurde ergänzend ein indirekter Vergleich durchgeführt, um die Evidenzbasis zu erweitern. Dieser basiert auf den patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie auf den publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS. Übereinstimmend mit dem Therapiestandard im Zeitraum der Studiendurchführung dient Placebo + SoC als Brückenkompator. Aus dem indirekten Vergleich geht hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern [13, 34, 35].

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Mepolizumab

Als chronische, progressive Lungenerkrankung ist die COPD für die betroffenen Patienten eine große Belastung und führt zu einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand. Insbesondere die bei unkontrollierter COPD häufig auftretenden Exazerbationen sowie Hospitalisierungen sind mit einer hohen Sterblichkeit in den Folgejahren verbunden, wobei das Sterberisiko mit zunehmender Anzahl und Schwere der Exazerbationen weiter ansteigt. Mepolizumab reduziert die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation, indem es als erster Wirkstoff die Bioaktivität des für die COPD hochrelevanten IL-5 hemmt, sodass in der Folge mittelschwere oder schwere Exazerbationen insgesamt seltener auftreten und später einsetzen. Auch Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen werden durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert, was sich positiv auf die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten auswirkt sowie langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem beiträgt [14].

Darüber hinaus bestätigen die klinischen Studien auch für Patienten mit unkontrollierter COPD das aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab mit sehr guter Verträglichkeit. Dies grenzt Mepolizumab deutlich von dem mit schweren Nebenwirkungen assoziierten Roflumilast ab. Zudem ist die Anwendung von Mepolizumab in Abgrenzung zu Roflumilast nicht auf COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis beschränkt, sodass auch COPD-Patienten mit Lungenemphysem oder COPD-Patienten ohne ermittelten Phänotyp von einer Behandlung profitieren [15, 16].

Im indirekten Vergleich erweisen sich Dupilumab und Mepolizumab als gleichermaßen wirksam [13]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Mepolizumab im Gegensatz zum zweiwöchentlichen Rhythmus von Dupilumab nur alle vier Wochen als subkutane Injektion durch den Patienten selbst verabreicht werden muss [16]. Dies könnte insbesondere vor dem Hintergrund einer Langzeittherapie einen erheblichen Mehrwehrt für die betroffenen Patienten

bieten und die Therapieadhärenz verbessern. Wie oben bereits beschrieben ist ein wichtiger Vorteil von Mepolizumab, dass es statistisch signifikant die Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen reduziert. Dies wirkt sich positiv auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten aus und kann langfristig auch einen wichtigen Beitrag zur Entlastung des Gesundheitssystems leisten.

Abschließend ist somit festzuhalten, dass mit Mepolizumab für erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, eine weitere wirksame und sichere Therapieoption verfügbar ist, die dazu beiträgt den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet zu decken. Der besondere Stellenwert von Mepolizumab wird durch die Aufnahme als Therapieempfehlung in der GOLD-Leitlinie für Patienten mit mindestens zwei moderaten Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation trotz Dreifachtherapie und Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l bekräftigt [3].

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 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist	Nicht belegt ^a
a: Da Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht über eine Marktzulassung verfügte und Roflumilast entsprechend der Ausführungen in Modul 3 aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen auch in den Phase-III-Studien zu Mepolizumab nur sehr selten angewendet wurde, ist auf Basis der Studienlage kein direkter Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT möglich. Gegenüber dem Therapiestandard zum Zeitpunkt der Durchführung der Phase-III-Studien (Placebo + SoC) zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil von Mepolizumab + SoC. Weiterhin geht aus einem indirekten Vergleich auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für das vorliegende Dossier werden keine indirekten Vergleiche für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) 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
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2024-B-325. 2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (COPD). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7828/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-1086.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. 2025. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> [Zugriff am: 10.02.2026].
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0031_S3_COPD_2024-12.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].
5. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. J Thorac Dis. 2019;11(4):1100-5.
6. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018;81(4):299-304.
7. Park TS, Kang J, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW. Adherence to roflumilast under dose-escalation strategy in Korean patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:871-9.
8. Salvesen Ø NU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(3):314-9.
9. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. B51. Leveraging Administrative and Large Datasets to Understand COPD Epidemiology. Am J Respir Crit Care Med. 2024.
10. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(10):1268-78.
11. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732> [Zugriff am: 10.02.2026].
12. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673> [Zugriff am: 10.02.2026].
13. Bourbeau J, Min J, Kolterer S, Yang S, Hunger M, Wang X, et al. Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab and dupilumab in treating COPD. 223396 ITC study

- for mepolizumab in COPD abs. ERS 2025; 27. September 2025; Amsterdam, Netherlands.2025.
14. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
 15. AstraZeneca AB. Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten [Stand der Information: November 2023]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012483/daxas-r-500-mikrogramm-filmtabletten> [Zugriff am: 10.02.2026].
 16. GlaxoSmithKline (GSK). Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze. Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand der Information: Februar 2026]. 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022573/nucala-100-mg-injektionsloesung-im-fertigpen-in-einer-fertigspritze-nucala-40-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze> [Zugriff am: 18.02.2026].
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4, in Kraft getreten am 18. November 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].
 18. 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.
 19. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff am: 10.02.2026].
 20. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
 21. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938.
 22. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*. 2011;66(5):425-9.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Zugriff am: 12.01.2026].
 24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].

25. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
26. 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: COPD). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11185/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_TrG.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].
27. Evidera. Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS™) in COPD (E-RS™: COPD)*. USER MANUAL (Version 5.0). 2016.
28. Leidy NK, Bushnell DM, Thach C, Hache C, Gutzwiller FS. Interpreting Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD Diary Scores in Clinical Trials: Terminology, Methods, and Recommendations. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2022;9(4):576-90.
29. Jones P. St George's Respiratory Questionnaire for COPD Patients (SGRQ-C). Manual Version No.1.3. 2016. Verfügbar unter: <https://www.sgul.ac.uk/research/research-operations/research-administration/st-georges-respiratory-questionnaire/docs/sgrq-c-manual-april-2012.pdf> [Zugriff am: 10.02.2026].
30. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *Copd.* 2005;2(1):75-9.
31. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321-7.
32. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest.* 2007;132(2):456-63.
33. Kim SY, Kim DK, Hong G, Woo SD, Kang H, Lee SI, et al. Comprehensive Review of Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Preserved Ratio Impaired Spirometry: Insights from 2024. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2025.
34. GlaxoSmithKline (GSK), ICON. Study Protocol - Indirect Treatment Comparison (ITC) of Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2024.
35. GlaxoSmithKline (GSK), ICON. Study Report - Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Mepolizumab vs. Dupilumab in Treating Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2025.
36. GlaxoSmithKline (GSK). Clinical Study Protocol, Amendment 2 - Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2014.
37. GlaxoSmithKline (GSK). Statistical Analysis Plan - Reporting and Analysis Plan for Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2017.
38. GlaxoSmithKline (GSK). Clinical Study Report - Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2017.
39. GlaxoSmithKline (GSK). Project Data Analysis Plan for German Value Dossier for SB240563. 2025.
40. GlaxoSmithKline (GSK). Clinical Study Protocol, Amendment 1 - Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2014.

41. GlaxoSmithKline (GSK). Statistical Analysis Plan - Reporting and Analysis Plan for Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2017.
42. GlaxoSmithKline (GSK). Clinical Study Report - Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2017.
43. GlaxoSmithKline (GSK). Clinical Study Protocol, Amendment 6 - A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of mepolizumab 100 mg SC as add-on treatment in participants with COPD experiencing frequent exacerbations and characterized by eosinophil levels (Study 208657). 2021.
44. GlaxoSmithKline (GSK). Statistical Analysis Plan, Amendment 3 - 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). 2024.
45. GlaxoSmithKline (GSK). Final Clinical Study Report - 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). 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/)	
Datum der Suche	06.02.2026	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Mepolizumab [All Fields] OR Nucala [All Fields]	2.165
#2	sb240563 [All Fields] OR sb-240563 [All Fields] OR sb240563* [All Fields] OR sb-240563* [All Fields] OR "SB 240563" [All Fields] OR 196078-29-2 [All Fields]	2.166
#3	#1 OR #2	2.168
#4	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]	74.409
#5	chronic* obstruct* [All Fields] OR obstruct* chronic* [All Fields] OR COPD [All Fields]	127.178
#6	#4 or #5	127.178
#7	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract]	1.859.625
#8	placebo*[Title/Abstract] OR "placebos"[MeSH Terms]	289.019
#9	#7 OR #8	1.939.423
#10	#3 AND #6 AND #9	32

Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	06.02.2026	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Mepolizumab OR Nucala	558
#2	sb*240563* OR sb240563* OR "SB 240563" OR "196078-29-2"	44
#3	#1 OR #2	561
#4	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	8.303
#5	chronic* obstruct* OR obstruct* chronic* OR COPD	30.684
#6	#4 OR #5	31.013
#7	#3 AND #6	81
#8	#7 [Limits: in trials]	72

Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		OVID
Datum der Suche		06.02.2026
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp Mepolizumab/	7.105
#2	(Mepolizumab or Nucala).af.	7.333
#3	('sb 240563' or sb-240563 or sb240563 or 'SB 240563' or '196078-29-2').af.	6.828
#4	or/1-3	7.333
#5	exp chronic obstructive lung disease/	221.720
#6	COPD.af.	141.175
#7	(chronic adj3 obstructive adj3 pulmonary adj3 disease*).af.	115.140
#8	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).af.	237.028
#9	or/5-8	256.184
#10	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2.891.035
#11	4 and 9 and 10	166

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Tabelle 4-87: Suchstrategie in ClinicalTrials.gov nach RCT

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	06.02.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Condition or disease] mepolizumab OR nucala OR "sb 240563" OR sb240563 OR sb-240563 OR 196078-29-2 [Other terms]	18

Tabelle 4-88: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	06.02.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Chronic Obstructive Pulmonary Disease AND (mepolizumab OR nucala OR “sb 240563” OR sb240563 OR sb-240563 OR 196078-29-2)	10

Tabelle 4-89: Suchstrategie in CTIS nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	06.02.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	mepolizumab, nucala, “sb 240563”, sb240563, sb-240563, 196078-29-2 [contain any of these terms] <i>Unter Einbeziehung der Indikation ergab die Suche mit der folgend dargestellten Strategie keine Suchtreffer: Chronic Obstructive Pulmonary Disease [contain all of these terms] mepolizumab, nucala, “sb 240563”, sb240563, sb-240563, 196078-29-2 [contain any of these terms] Um sicherzustellen, dass alle relevanten Studien einbezogen werden, wurde in der hier dargestellten Suchstrategie auf die Einbeziehung der Indikation in den Suchbegriffen verzichtet.</i>	18

Tabelle 4-90: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/; Eingabeoberfläche: Standard	
Datum der Suche	06.02.2026	
Eingabeoberfläche	Basic Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Chronic Obstructive Pulmonary Disease AND (mepolizumab OR nucala OR “sb 240563” OR sb240563 OR sb-240563 OR 196078-29-2)	39 Einträge für 15 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	ClinicalTrials.gov. Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01463644 [Zugriff am: 06.02.2026]	A3 – Vergleichstherapie
2	ClinicalTrials.gov. Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level. 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909 . [Zugriff am: 06.02.2026]	A8 – Publikationstyp
3	ClinicalTrials.gov. Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial. 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075331 . [Zugriff am: 06.02.2026]	A1 – Patientenpopulation
4	ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948 . [Zugriff am: 06.02.2026]	A3 – Vergleichstherapie
5	ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961 . [Zugriff am: 06.02.2026]	A3 – Vergleichstherapie
6	Dasgupta A; Kjarsgaard M; Capaldi D; Radford K; Aleman F; Boylan C, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. The european respiratory journal. 2017; 49(3).	A3 – Vergleichstherapie
7	Donovan T; Milan SJ; Wang R; Banchoff E; Bradley P; Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 2020(12): CD013432.	A8 – Publikationstyp
8	Freund O; Wand O; Kutzkel S; Tiran B; Pumin I; Friedman Regev I, et al. Real-World and Patient-Reported Outcomes of Dupilumab and Other Biological Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review. Diagnostics. 2024; 14(21): 2390.	A8 – Publikationstyp

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
9	Hu KC; Chuang MH; Lai CC; Liao KM. Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Assessing the Effectiveness and Safety of Biological Treatments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Clinical Therapeutics. 2025.	A8 – Publikationstyp
10	Jose A. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Clinical Outcomes Management. 2018; 25(1).	A8 – Publikationstyp
11	Kersul AL; Cosio BG. Biologics in COPD. Open Respiratory Archives. 2024; 6(2): 100306.	A8 – Publikationstyp
12	Lan SH; Lai CC; Chang SP; Hsu CC; Chen CH; Wang YH, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2022; 55(1): 26 EP - 35.	A8 – Publikationstyp
13	Legrand F; Klion AD. Biologic Therapies Targeting Eosinophils: Current Status and Future Prospects. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015; 3(2): 167 EP - 74.	A8 – Publikationstyp
14	Mohamed MMG; Kamel G; Charbek E. Role of Monoclonal Antibodies in the Management of Eosinophilic COPD: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of the American Thoracic Society. 2024.	A8 – Publikationstyp
15	Molfino NA. New anti-inflammatory therapies for the treatment of COPD. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2008; 5(2): 93 EP - 6.	A8 – Publikationstyp
16	Ohnishi H; Eitoku M; Yokoyama A. A systematic review and integrated analysis of biologics that target Type 2 inflammation to treat COPD with increased peripheral blood eosinophils. Heliyon. 2022; 8(6): e09736.	A8 – Publikationstyp
17	Okamasa Arisa. Mepolizumab as Add-on Treatment IN participants with COPD characterized by frequent Exacerbations and Eosinophil Level. 2023. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220621 . [Zugriff am: 06.02.2026]	A8 – Publikationstyp
18	Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New England journal of medicine. 2017;377(17):1613-29.	A3 – Vergleichstherapie
19	Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciurba FC, Bradford ES, Harris SS, et al. Mepolizumab for eosinophil-associated copd: Analysis of metrex and metreo. International Journal of COPD. 2021;16:1755.	A3 – Vergleichstherapie
20	Plichta J; Kuna P; Panek M. Biologic drugs in the treatment of chronic inflammatory pulmonary diseases: recent developments and future perspectives. Frontiers in Immunology. 2023; 14: 1207641.	A8 – Publikationstyp
21	Rogliani P; Matera MG; Puxeddu E; Mantero M; Blasi F; Cazzola M, et al. Emerging biological therapies for treating chronic obstructive pulmonary disease: A pairwise and network meta-analysis. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2018; 50: 28 EP - 37.	A8 – Publikationstyp
22	Sciurba FC; Han M; Korn S; Bafadhel M; Kolterer S; Chan R, et al. Efficacy of Mepolizumab in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease With or Without Chronic Bronchitis: post Hoc Analysis of the METREX and METREO Phase 3 Trials. American journal of respiratory and critical care medicine. 2024; 209.	A8 – Publikationstyp
23	Sciurba FC; Criner GJ; Christenson SA; Martinez FJ; Papi A; Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. New England journal of medicine. 2025; 392(17): 1710-20.	A3 – Vergleichstherapie

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
24	Tan IR; Villalobos RE; Jaen AM; Wang AD. Anti-interleukin 5 agents in the treatment of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease-A systematic review and meta-analysis. <i>Respirology</i> . 2018; 23(Supplement 2): 134.	A8 – Publikationstyp
25	Tripple JW; McCracken JL; Calhoun WJ. Biologic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Immunology and Allergy Clinics of North America</i> . 2017; 37(2): 345 EP - 55.	A8 – Publikationstyp
26	Xiong Y; Hu JQ; Tang HL; Zhao ZX; Liu LH. Network meta-analysis of the efficacy and safety of monoclonal antibodies and traditional conventional dichotomous agents for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2024; 11: 1334442.	A8 – Publikationstyp
27	Zhang C; Wang Y; Zhang M; Su X; Lei T; Yu H, et al. Monoclonal Antibodies Targeting IL-5 or IL-5Ralpha in Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021; 12: 754268.	A8 – Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov^a			
1.	NCT01463644	McMaster University (2011): Mepolizumab in COPD With Eosinophilic Bronchitis: A Randomized Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01463644	A3 – Vergleichstherapie
2.	NCT02105948	GlaxoSmithKline (2014): Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948	A3 – Vergleichstherapie
3.	NCT02105961	GlaxoSmithKline (2014): Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961	A3 – Vergleichstherapie
4.	NCT03436511	GlaxoSmithKline (2018): Burden of Disease Among Patients With Eosinophilic COPD in Spain: Multicentre Observational Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436511	A5 – Studientyp
5.	NCT03984799	University of Virginia (2019): Interleukin-5 Receptor Expression in COPD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984799	A2 – Intervention
6.	NCT04075331	University of Leicester (2019): A Randomised Controlled Trial of Mepolizumab Initiated Following Admission to Hospital for a Severe Exacerbation of Eosinophilic COPD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075331	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
7.	NCT04133909	GlaxoSmithKline (2019): 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909	A3 – Vergleichstherapie
8.	NCT04765722	McMaster University (2021): Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765722	A1 – Patientenpopulation
9.	NCT05040997	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2021): Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05040997	A5 – Studientyp
10.	NCT05063981	Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA (2021): Biomarkers Evaluation and Effect of Mepolizumab on Lower and Upper Airways Inflammation in Severe Refractory Eosinophilic Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063981	A1 – Patientenpopulation
11.	NCT05138250	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2021): A Pilot Study of the Use of 129Xe and 1H MRI to Measure the Modulation of Eosinophil-Related Inflammation by Mepolizumab In COPD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05138250	A5 – Studientyp
12.	NCT05270278	Value Outcomes Ltd (2022): 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278	A5 – Studientyp
13.	NCT05320939	Temple University (2022): Immunological Basis for Mepolizumab Activity in COPD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320939	A5 – Studientyp
14.	NCT05598814	Vibeke Backer (2022): 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05598814	A1 – Patientenpopulation
15.	NCT05642806	St. Paul's Sinus Centre (2022): Comparison of Immune Profiles in Chronic Rhinosinusitis Patients After Mepolizumab Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05642806	A1 – Patientenpopulation
16.	NCT05708300	Aristotle University Of Thessaloniki (2022): Novel Insight in pathologiCal and clinicAl Attributes in Response to mepoLizumab Treatment in Patients With Chronic rhInosinusitis With Nasal pOlyPs With or Without bronchIal Asthma on a Long-term Basis (CALIOPI STUDY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708300	A5 – Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
17.	NCT05792592	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2023): Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy. Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy (SASAB Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592	A5 – Studientyp
18.	NCT06617754	Vibeke Backer (2024): InternationaI seVerE CRSwNP Registry (INVENT) 2024-2028. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617754	A5 – Studientyp
EU-CTR			
19.	2013-001827-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2014): 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	A2 – Intervention
20.	2013-003073-10	GlaxoSmithKline Research and Development (2014): 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	A2 – Intervention
21.	2013-004297-98	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2014): Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	A3 – Vergleichs-therapie
22.	2013-004298-28	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2014): Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	A3 – Vergleichs-therapie

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
23.	2014-000884-42	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2014): 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 Pulmonary Disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	A2 – Intervention
24.	2015-005212-14	GlaxoSmithKline, S. A. (2016): A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	A2 – Intervention
25.	2016-002513-22	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2017): 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 pulmonary disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	A2 – Intervention
26.	2017-001074-42	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2017): A Phase IIb, Randomized (Stratified), Double-Blind (Sponsor Open), Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of Nemiralisib (GSK2269557) Added to Standard of Care (SoC) Versus SoC Alone in Participants Diagnosed with an Acute Moderate or Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001074-42	A2 – Intervention
27.	2018-001540-56	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2019): 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001540-56	A3 – Vergleichs-therapie
28.	2018-003924-35	University of Leicester (2019): A Randomised Controlled Trial of Mepolizumab Initiated During Admission to Hospital for a Severe Exacerbation of Eosinophilic COPD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003924-35	A1 – Patienten-population
CTIS			

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
29.	2022-501029-19-00	Hospices Civils De Lyon (2022): Symptoms control and adhErenCe assessment during treatment with mepolizUmab new pREfilled devices. SECURE. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501029-19-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
30.	2022-502250-14-00	Rigshospitalet (2023): Treatment of rhinosinusitis with nasal polyposis with dupilumab and mepolizumab: A randomized, multi-centre, head-to-head comparison in real-world Danish patients. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502250-14-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
31.	2023-505426-34-01	Instituto De Investigacion Marques De Valdecilla (2023): Mepolizumab and in-office nasal polypectomy in patients with chronic rhinosinusitis (CRS). A three arm study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505426-34-01?lang=en	A1 – Patientenpopulation
32.	2023-505839-12-01	Sint Franciscus Vlietland Groep Stichting (2024): BIomarker-dRiven Dosing Interval Extension of biologics in asthma (the BIRDIE trial). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505839-12-01?lang=en	A1 – Patientenpopulation
33.	2023-508029-28-00	Universitair Medisch Centrum Groningen (2024): eGPA and local inflammation within the ENT area: Impact of Mepolizumab treatment on the nasal microbiome and local and systemic immune response in eosinophilic granulomatosis with polyangitis (eGPA). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508029-28-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
34.	2023-508069-34-01	Amsterdam UMC (2024). Biomarkers for the prediction of individual CRSwNP patients' responses to mepolizumab. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508069-34-01?lang=en	A5 – Studientyp
35.	2023-509026-21-00	Glaxosmithkline Research Development Limited (2024): A prospective, real-world, interventional study to evaluate the effect of mepolizumab on achieving clinical remission in participants with severe asthma. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509026-21-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
36.	2023-510019-20-00	Glaxosmithkline Research Development Limited (2022): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510019-20-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
37.	2023-510110-36-00	Glaxosmithkline Research Development Limited (2022): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510110-36-00?lang=en	A5 – Studientyp
38.	2023-510230-84-00	Glaxosmithkline Research Development Limited (2021): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510230-84-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
39.	2023-510248-19-00	AstraZeneca AB (2020): 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). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510248-19-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
40.	2024-513427-17-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris (2021): SHORTEN - Impact of omalizumab withdrawal after a 3 year duration treatment in well controlled severe allergic asthma: a multicentric randomized controlled trial. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513427-17-00?lang=en	A2 – Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
41.	2024-513653-75-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. (2022): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513653-75-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
42.	2024-514632-24-02	Rigshospitalet (2024): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514632-24-02?lang=en	A1 – Patientenpopulation
43.	2024-515247-28-00	Glaxosmithkline Research Development Limited (2019): Expanded access program for mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515247-28-00?lang=en	A5 – Studientyp
44.	2024-516783-29-00	Cliniques Universitaires Saint-Luc (2018): 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516783-29-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
45.	2024-519628-25-00	Rigshospitalet (2025): English title: Complete remission study; Subtitle: Discontinuation of Mepolizumab or Dupilumab after at least 12 months without symptoms in patients with severe Chronic rhinosinusitis with polyps – a National Danish RCT study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-519628-25-00?lang=en	A1 – Patientenpopulation
46.	2024-519758-35-01	Rigshospitalet (2025): English Title: Tapering of biologics in CRSwNP; Subtitle: Tapering of Mepolizumab or Dupilumab after 12 months of complete or partial disease control in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis – a national Danish RCT. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-519758-35-01?lang=en	A1 – Patientenpopulation
WHO-ICTRP^b			
47.	ACTRN12617001275358	McDonald, V. (2017): Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment. https://anzctr.org.au/ACTRN12617001275358.aspx	A5 – Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
48.	CTRI/2022/12/047957	GlaxoSmithKline Research Development Limited (2022): 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. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=75221	A3 – Vergleichstherapie
49.	EUCTR2013-001827-38-DE	GlaxoSmithKline Research Development Ltd (2014): 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	A2 – Intervention
50.	EUCTR2013-003073-10-IT	GlaxoSmithKline Research and Development (2014): 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	A2 – Intervention
51.	EUCTR2013-004297-98-NL	GlaxoSmithKline Research Development Ltd (2014): English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	A3 – Vergleichstherapie
52.	EUCTR2013-004298-28-SE	GlaxoSmithKline Research Development Ltd (2014): Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	A3 – Vergleichstherapie
53.	EUCTR2014-000884-42-DE	GlaxoSmithKline Research Development Ltd (2014): Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	A2 – Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
54.	EUCTR2016-002513-22-SE	GlaxoSmithKline Research Development Ltd (2016): Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	A2 – Intervention
55.	EUCTR2018-001540-56-HU	GlaxoSmithKline Research Development Limited (2019): A phase 3 study of mepolizumab as an add-on treatment in COPD participants. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001540-56	A3 – Vergleichs-therapie
56.	EUCTR2018-003924-35-GB	University of Leicester (2019): Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic admissions Pragmatic trial (COPD-HELP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003924-35	A1 – Patienten-population
57.	NCT02105948	GlaxoSmithKline (2014): Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105948	A3 – Vergleichs-therapie
58.	NCT02105961	GlaxoSmithKline (2014): Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105961	A3 – Vergleichs-therapie
59.	NCT04133909	GlaxoSmithKline (2019): Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909	A3 – Vergleichs-therapie
60.	NL-OMON54648	GlaxoSmithKline (2019): 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). https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54648	A3 – Vergleichs-therapie
61.	PER-013-14	GlaxoSmithKline (2014): Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-14	A3 – Vergleichs-therapie
a: Hier aufgelistete Titel entsprechen dem „Official Title“ des Studieneintrags.			
b: Hier aufgelistete Titel entsprechen dem “Scientific title” des Studieneintrags.			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 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 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METREX

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie METREX untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist. Die Studie METREX zielte darauf ab, die Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen bei COPD-Patienten zu untersuchen, die ein hohes Risiko für Exazerbationen trotz einer optimierten Erhaltungstherapie haben. Weiterhin sollten Erkenntnisse in Bezug auf Veränderungen hinsichtlich der Lebensqualität, der COPD-Symptome, der Lungenfunktion sowie der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gewonnen werden. Hypothese: Die Studie war darauf ausgerichtet, die Überlegenheit von Mepolizumab gegenüber Placebo bei Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut sowie bei allen Patienten der Studie zu untersuchen. Es erfolgte eine Stratifizierung hinsichtlich des Vorliegens einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut (definiert durch einen Bluteosinophilen-Wert von 300 Zellen/μl innerhalb der letzten 12 Monate oder von 150 Zellen/μl zum Screening). Zur Kontrolle der versuchsbezogenen Typ-1-Fehlerrate von $\alpha = 0,05$, wurde α so aufgeteilt, dass 0,04 dem Vergleich der Behandlungsgruppen innerhalb der Gruppe mit erhöhten Eosinophilen im Blut und die verbleibenden 0,01 dem Vergleich der Behandlungsgruppen aller Patienten der Studie zugewiesen wurden. Die formale statistische Analyse prüfte die folgenden Haupthypothesen: • Null-Hypothese: Kein Unterschied zwischen den Studienarmen Alternative Hypothese: Unterschied zwischen den Studienarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-III-Studie im Parallelgruppendedesign mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Die Studie wurde basierend auf der Blut-Eosinophilenzahl stratifiziert mit dem Ziel, in beiden Strata die gleiche Anzahl von Studienteilnehmern für jeden Studienarm zu rekrutieren (<i>High</i>-Stratum mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl zu Visite 1 ODER historische Bluteosinophilenzahl in den vergangenen 12 Monaten von ≥ 300 Zellen/μl; niedriges Stratum mit < 150 Zellen/μl zu Visite 1 UND kein Nachweis einer Bluteosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl in den vergangenen 12 Monaten).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (20. Dezember 2013) des CSP <i>Es erfolgten keine relevanten Änderungen</i> Amendment 2 (05. März 2014) des CSP - Der Fragebogen SF-36 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als Endpunkt entfernt und von der Bewertung ausgeschlossen. - Das Randomisierungskriterium für Deutschland zu Visite 2 wurde dahingehend aktualisiert, dass Studienteilnehmer, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening kein Röntgenbild des Brustkorbs vorlag, nicht an der Studie teilnehmen konnten. - Hinzufügen der Strahlentherapie unter „Verbotene Therapien“, sofern sie innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie durchgeführt wurde. - Ergänzung hinsichtlich der Verhütungsmethode „Abstinenz“, dass diese nur akzeptiert wurde, sofern es sich um eine Lebensstilentscheidung handelt. - Die Durchführung des Elektrokardiogramms (EKG) zu Visite 2 wurde entfernt, da ein EKG beim Screening durchgeführt wurde. - Die EKG-Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um klarzustellen, dass sowohl anhaltende als auch nicht anhaltende supraventrikuläre Tachykardien (> 100 Schläge/Minute) Patienten von der Teilnahme an der Studie ausschließen. - Ergänzung, dass ein EKG-Befund einer anhaltenden supraventrikulären Tachykardie (> 100 Schläge pro Minute) dazu führte, dass der Patient nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Randomisierung die Studienbehandlung vorzeitig beenden muss. - Die Definition von schweren Exazerbationen wurde erweitert um diejenigen, die zum Tod führen. - Hinzufügung eines Leitfadens zur Bewertung der Kausalität von UE
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<i>Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt waren.</i> Einschlusskriterien: COPD-Diagnose: Klinisch dokumentierte Vorgeschichte der COPD seit mindestens einem Jahr gemäß der Definition der <i>American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)</i> Schweregrad der COPD: Die Patienten mussten folgende Merkmale aufweisen: - Zu Visite 1 ein gemessenes FEV1/FVC-Verhältnis von $<0,70$ vor und nach der Behandlung mit Salbutamol zur Bestätigung der COPD-Diagnose - Zu Visite 1 ein gemessener post-Salbutamol FEV1 $>20\%$ und $\leq 80\%$ der erwarteten Normalwerte, berechnet nach den Referenzgleichungen des <i>National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III</i> Exazerbationshistorie: Eine gut dokumentierte Anamnese (z. B. Krankenakte) in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 von: <u>Mindestens 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen</u> Mittelschwere Exazerbationen waren definiert über die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder die Behandlung mit Antibiotika. Die frühere alleinige Einnahme von Antibiotika galt nicht als mittelschwere Exazerbation, es sei denn, die Einnahme diente speziell der Behandlung einer Verschlechterung der COPD-Symptome. ODER <u>Mindestens eine schwere COPD-Exazerbation</u> Schwere Exazerbationen waren definiert über die Notwendigkeit einer Hospitalisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		<i>Hinweis:</i> Mindestens eine Exazerbation musste aufgetreten sein, während der Patient ICS plus LABA plus LAMA einnahm. 4. Begleitende COPD-Therapie: Ein gut dokumentierter Bedarf für eine optimierte Erhaltungstherapie, die ICS plus zwei zusätzliche COPD-Medikamente (d. h. eine Dreifachtherapie) in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1 umfasste und die folgenden Kriterien erfüllte: ○ Unmittelbar vor Visite 1 mindestens 3 Monate lang Anwendung eines a) ICS in einer Dosis ≥ 500 µg/Tag Fluticasonpropionat-Äquivalenten plus b) LABA plus c) LAMA. Bei Patienten, die nicht während der gesamten 12 Monate vor Visite 1 kontinuierlich ICS plus LABA plus LAMA eingenommen haben, war die Verwendung der folgenden Substanzen erlaubt (jedoch nicht in den drei Monaten unmittelbar vor Visite 1): ○ Inhalatives Kortikosteroid in einer Dosis ≥ 500 µg/Tag Fluticasonpropionat-Äquivalenten plus ○ Ein LABA oder ein LAMA und ○ Verwendung von mindestens einer anderen Klasse von COPD-Medikamenten, die in den Richtlinien der <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (GOLD) aus dem Jahr 2013 für Patienten empfohlen werden, die zu Exazerbationen neigen (z. B. Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4-Inhibitor), Methylxanthine oder eine Kombination aus einem kurz wirksamen Beta2-Agonisten [SABA] und einem kurz wirksamen Muscarin-Antagonisten [SAMA]). <i>Hinweis:</i> Die Patienten mussten bereit gewesen sein, ihre Medikamente zur COPD-Erhaltungstherapie während der gesamten Studiendauer beizubehalten. 5. Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF): Die Patienten mussten in der Lage gewesen sein, vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Fähigkeit einschließt, die in der Einwilligungserklärung aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen zu erfüllen. Die Patienten mussten in der Lage gewesen sein, ausreichend

		Lesen, Verstehen und Schreiben zu können, um die studienbezogenen Materialien auszufüllen. 6. Geschlecht: Männlich oder teilnahmeberechtigt weiblich. Um teilnahmeberechtigt für den Studieneinschluss zu sein, mussten sich Frauen im geburtsfähigen Alter zur konsequenten und korrekten Anwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode ab dem Zeitpunkt der Einwilligung für die Dauer der Studie und für vier Monate nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verpflichten. 7. Alter: Zu Visite 1 mussten die Patienten mindestens 40 Jahre alt gewesen sein. 8. Raucherstatus: Patienten mit bestätigter COPD konnten unabhängig von ihrem Raucherstatus und ihrer Raucherhistorie an der Studie teilnehmen, d. h. aktuelle Raucher, Nie-Raucher oder Ex-Raucher konnten in die Studie aufgenommen werden. <i>Hinweis:</i> Die Verwendung von Pfeifentabak und/oder der Konsum von Zigarren konnte nicht zur Berechnung der Packungsjahre herangezogen werden. ○ Aktuelle Raucher waren definiert als diejenigen, die in der Vergangenheit ≥ 10 Packungsjahre geraucht haben [Anzahl der Packungsjahre = (Anzahl der Zigaretten pro Tag/20) x Anzahl der gerauchten Jahre (z. B. 20 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre oder 10 Zigaretten pro Tag über 20 Jahre)]. ○ Ehemalige Raucher waren definiert als diejenigen, die die Definition eines aktuellen Rauchers erfüllten, aber mindestens sechs Monate vor Visite 1 mit dem Rauchen aufgehört haben. ○ Nie-Raucher waren definiert als diejenigen, die nicht der Definition eines aktuellen oder ehemaligen Rauchers entsprachen. 9. Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann für den Studieneinschluss geeignet, wenn dieser entweder einer Sozialversicherungskategorie angehörte oder entsprechende Leistungen bezog. Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen: 1. Asthma:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		○ Aktuelle und ehemalige Raucher: Patienten mit aktueller Asthmadignose (Patienten mit einer Asthmadignose in der Vorgeschichte waren teilnahmeberechtigt, wenn sie die Einschlusskriterien für eine aktuelle COPD-Diagnose erfüllten) ○ Nie-Raucher: Patienten mit einer Asthmadignose in der Vorgeschichte 2. Andere Atemwegserkrankungen: Der Prüfarzt musste beurteilen, dass COPD als Hauptdiagnose für die klinischen Manifestationen der Lungenerkrankung verantwortlich war. Patienten mit α1-Antitrypsin-Mangel als Ursache der COPD waren ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasie, Sarkoidose, Lungenfibrose, primärer pulmonaler Hypertonie, interstitiellen Lungenerkrankungen oder anderen aktiven Lungenerkrankungen. Ausgeschlossen waren auch Patienten, bei denen zur Behandlung einer Atemwegserkrankung die Aufrechterhaltung eines zweistufigen positiven Atemwegsdrucks erforderlich war. 3. COPD-Stabilität: Ausgeschlossen waren Patienten mit Lungenentzündung, Exazerbation und Infektion der unteren Atemwege innerhalb von vier Wochen vor Visite 1. 4. Lungenresektion: Patienten, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 eine Lungenvolumenreduktion durchgeführt wurde. 5. Pneumologisches Rehabilitationsprogramm: Teilnahme an der Akutphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms innerhalb von vier Wochen vor Visite 1. Patienten, die sich in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms befanden, wurden nicht ausgeschlossen. 6. Sauerstoff: Patienten, die mit mehr als 4,0 l/min Sauerstoff behandelt wurden. Während der Einatmung von zusätzlichem Sauerstoff sollten die Patienten eine Oxyhämoglobinsättigung von 89 % oder mehr aufweisen. 7. 12-Kanal-EKG: Ausgeschlossen waren Patienten mit einem abnormalen und signifikanten Befund aus dem 12-Kanal-EKG, das zu Visite 1 durchgeführt wurde, wenn dieser vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurde. 12-Kanal-EKGs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		wurden von einem zentralisierten, unabhängigen Kardiologen ausgewertet, um eine einheitliche Bewertung der Eignung der Patienten zu ermöglichen. Die Ergebnisse der 12-Kanal-EKG-Auswertung mussten vor der Beurteilung der Eignung zu Visite 2 vorliegen. 8. Instabile oder lebensbedrohliche Herzerkrankung: Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen waren ausgeschlossen: ○ Myokardinfarkt oder instabile Angina in den letzten sechs Monaten ○ Instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die in den letzten 3 Monaten eine Intervention erforderten ○ Herzinsuffizienz gemäß der <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Klasse IV 9. Andere Erkrankungen/Abnormalitäten: Patienten mit (historischen oder) aktuellen Nachweis klinisch signifikanter, neurologischer, psychiatrischer, renaler, hepatischer, immunologischer, endokriner (einschließlich unkontrollierten Diabetes Mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen) oder hämatologischer Anomalien, die unkontrolliert sind. Als signifikant galt jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalyse beeinträchtigt hätte, sollte sich die Erkrankung/der Zustand während der Studie verschlimmern. 10. Eosinophile Erkrankung: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie z. B. hypereosinophile Syndrome, einschließlich der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, auch bekannt als Churg-Strauss-Syndrom), oder eosinophile Ösophagitis. 11. Parasitäre Infektion: Patienten mit einem vorbestehenden Helminthenbefall innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 waren ebenfalls ausgeschlossen. 12. Malignität: Eine aktuelle maligne Erkrankung oder eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte, die weniger als zwölf Monate vor Visite 1 in Remission war (Patienten, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut oder des Gebärmutterhalses hatten, das zur Heilung reseziert wurde, wurden nicht ausgeschlossen). <i>Hinweis für Südkorea:</i> Koreanische Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		einer Diagnose einer malignen Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Visite 1 waren ausgeschlossen. 13. Immunschwäche: Eine bekannte Immunschwäche (z. B. Humanes Immundefizienz-Virus; HIV), die nicht auf die Einnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung der COPD zurückzuführen war. 14. Lebererkrankung: Instabile Lebererkrankung (definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltender Gelbsucht), Zirrhose und bekannte Gallenanomalien (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatischer Gallensteine). Chronische stabile Hepatitis B und C waren zulässig, wenn der Patient ansonsten die Aufnahmekriterien erfüllte (z. B. Vorhandensein von Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder positives Hepatitis-C-Testergebnis innerhalb von drei Monaten vor dem Screening). 15. Monoklonale Antikörper: Patienten, die innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Visite 1 einen monoklonalen Antikörper erhalten haben. 16. Prüfpräparate: Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 oder innerhalb von fünf Arzneimittelhalbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, ein Prüfpräparat erhalten haben (dies schloss auch Versuchsformulierungen eines vermarkteten Produkts ein). 17. Überempfindlichkeit: Ausgeschlossen waren Patienten mit einer bekannten Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber einem anderen monoklonalen Antikörper oder einem Biologikum, einschließlich einer Anaphylaxie in der Vorgeschichte gegenüber einem anderen Biologikum. 18. Unfähigkeit zu lesen: Es wurde jeder Patient ausgeschlossen, der nach Ansicht des Prüfarztes nicht lesen konnte und/oder nicht in der Lage gewesen wäre, studienbezogene Materialien zu bearbeiten. 19. Non-Compliance: Patienten, bei denen das Risiko der <i>Non-Compliance</i> bestand oder die nicht in der Lage gewesen wären, die Studienverfahren einzuhalten. Jede Art von Gebrechen, Behinderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		oder geografischer Lage, die die Einhaltung der geplanten Visiten eingeschränkt hätte. 20. Fragliche Gültigkeit der Einwilligung: Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte, intellektuellen Defiziten, mangelnder Motivation oder anderen Bedingungen, die die Gültigkeit des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie eingeschränkt hätten. 21. Drogen- oder Alkoholmissbrauch: Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren vor Visite 1. 22. Frühere Teilnahme: Patienten, die zuvor an einer Studie mit Mepolizumab teilgenommen haben. 23. Zugehörigkeit zum Prüfzentrum: Prüfarzt, Assistent, Studienkoordinator, Angestellter eines teilnehmenden Prüfarztes oder Prüfzentrums oder ein unmittelbarer Familienangehöriger der vorgenannten Personen, die in der Studie involviert sind. <u>Einschlusskriterien für die Randomisierung</u> 1. Bluteosinophile: Obwohl es keinen Schwellenwert für die Aufnahme in die Studie gab, sollten vor der Randomisierung Informationen über den Eosinophilen-Wert eingeholt werden. 2. Elektronisches Tagebuch – Compliance: Die Compliance hinsichtlich des Ausfüllens des elektronischen Tagebuchs war definiert als Beantwortung aller Fragen an 5 oder mehr Tagen der 7 Tage unmittelbar vor Visite 2. 3. 12-Kanal-EKG: Kein Nachweis eines abnormalen und signifikanten EKG-Befunds aus dem 12-Kanal-EKG, das zu Visite 1 durchgeführt wurde, wie auf dem vom zentral zuständigen und unabhängigen Kardiologen bereitgestellten Over-Read angegeben. Patienten mit einem QTcF ≥ 450 ms waren nicht teilnahmeberechtigt. Bei Patienten mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms waren diejenigen, die ein QTcF ≥ 480 ms aufwiesen, nicht teilnahmeberechtigt. 4. Abnormes Röntgenbild der Brust (oder CT-Scan): Kein Röntgenbild (oder CT-Scan) des Brustkorbs, das den Nachweis auf klinisch bedeutsame Anomalien zeigte, die nicht auf das Vorliegen einer COPD zurückzuführen waren. Wenn innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 kein Röntgenbild oder CT-Scan des Brustkorbs verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		war, musste bei Visite 1 ein Röntgenbild des Brustkorbs angefertigt und die Ergebnisse vor der Randomisierung überprüft werden. Für Studienzentren in Deutschland: Wenn innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1) kein Röntgenbild des Brustkorbs (oder ein CT-Scan) zur Verfügung stand, durfte der Patient nicht an der Studie teilnehmen. 5. Laboranomalien: Kein Nachweis auf klinisch bedeutsame Anomalien in der hämatologischen, biochemischen oder Urinanalyse bei Visite 1, beurteilt vom Prüfarzt. 6. Hepatitis B: Patienten, die HBsAg- oder HBcAb-positiv waren, durften keinen HBV-DNA-Wert von ≥ 2.000 IU/ml aufweisen. 7. Leberfunktionstest: Die Patienten mussten auf der Grundlage der Ergebnisse der bei Visite 1 entnommenen Probe die folgenden Bedingungen erfüllen: • ALT $< 2 \times$ ULN • Alkalische Phosphatase $\leq 2 \times$ ULN • Bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (isoliertes Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN war akzeptabel, wenn Bilirubin fraktioniert war und direktes Bilirubin $< 35\%$) 8. Schwangerschaft: Keine Patientinnen, die schwanger waren oder stillten. Patientinnen sollten nicht eingeschlossen werden, wenn sie planten, während der Studienteilnahme schwanger zu werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie war GlaxoSmithKline Research & Development Limited. Es wurden 837 Patienten aus 114 Prüfbzentren in 16 Ländern weltweit randomisiert (<u>Europa</u>: 271 Patienten, davon 40 Patienten aus Belgien, 37 Patienten aus Frankreich, 61 Patienten aus Griechenland, 53 Patienten aus Italien, 12 Patientenaus Norwegen, 58 Patienten aus Spanien und 10 Patienten aus Schweden; <u>Osteuropa</u>: 122 Patienten, davon 22 Patienten aus Tschechien, 21 Patienten aus Estland und 79 Patienten aus Polen; <u>Vereinigte Staaten</u>: 89 Patienten; <u>Rest der Welt</u>: 355 Patienten, davon 46 Patienten aus Australien, 106 Patienten aus Kanada, 88 Patienten aus Mexiko, 75 Patienten aus Peru und 40 Patienten aus Russland).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Mepolizumab Die Patienten erhielten 100 mg Mepolizumab subkutan (s. c.) alle vier Wochen (Q4W) zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Das als Lyophilisat zur Verfügung gestellte Mepolizumab wurde unmittelbar vor dem Gebrauch mit sterilem Wasser für die Injektion rekonstituiert. Placebo Das Placebo in dieser Studie ist eine 0,9%ige Natriumchloridlösung, die vom Studienzentrum bereitgestellt wird. Die Patienten erhielten Placebo s. c. Q4W zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium • Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen. ○ Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als COPD-Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderten. ○ Schwere Exazerbationen wurden definiert als COPD-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten oder zum Tod führten. Sekundäre Zielkriterien • Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation • Rate der COPD-Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern • Veränderung des Mittelwerts des <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) (gemessen mit dem <i>St. George's Respiratory Questionnaire for COPD</i> [SGRQ-C]) gegenüber dem Baseline-Wert • Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert des <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) Weitere relevante Zielkriterien • Rate mittelschwerer COPD-Exazerbationen • Rate schwerer COPD-Exazerbationen • Gebrauch von Notfallmedikamenten • Anteil der Responder beim SGRQ-C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		• Änderung des FEV₁ und FVC gegenüber dem Baseline-Wert • Änderung des <i>European Quality of Life - 5 Dimensions - 5 Level</i> (EQ-5D-5L) gegenüber dem Baseline-Wert • Rate der COPD-Exazerbationen, die innerhalb von 30 Tagen eine erneute Hospitalisierung erfordern Relevante Sicherheitskriterien • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs), einschließlich systemischer (d. h. allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und lokaler Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion, die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums gemeldet wurden. ○ Systemische Reaktionen können allergischer oder nicht-allergischer Natur sein und sind in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt, entwickeln sich im Allgemeinen innerhalb einiger Stunden nach der Injektion und sind meist mit einem Komplex von Symptomen verbunden, einschließlich Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Arthralgie/Myalgie, Hypotonie/Hypertonie, Schwindel, Bronchospasmus, Dyspnoe oder Husten. Die Patienten mussten während der Verabreichung des Prüfpräparats und eine Stunde lang nach der Verabreichung überwacht werden. ○ Die Anaphylaxie, die schwerste Form der Überempfindlichkeitsreaktion, wird anhand der Diagnosekriterien bewertet, die auf dem zweiten gemeinsamen NIAID/FAAN-Symposium über Anaphylaxie im Jahr 2006 festgelegt wurden. • Mortalität (alle Ursachen, respiratorische Ursachen und kardiovaskuläre Ursachen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Analyse in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen (<i>High-Stratum</i>) war ein Vergleich der Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei Patienten, die mit 100 mg Mepolizumab s. c. behandelt wurden, gegenüber Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Dieselbe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Analyse wurde auch für alle Patienten der Studie durchgeführt. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4 % und einer Fallzahl von 200 randomisierten Patienten pro Studienarm, wurde für das <i>High</i>-Stratum als kleinster Behandlungseffekt, der zur Ablehnung der Null-Hypothese (keine Änderung) führt, eine Reduktion der Rate der Exazerbationen um 23 % erwartet. Ausgehend von einer tatsächlichen Reduktion der Population um 35 % bestand eine 90 % Wahrscheinlichkeit, dass die Reduktion größer als 23 % sein wird und die Power 90 % beträgt, um ein statistisch signifikantes Ergebnis für diesen angenommenen Populationseffekt zu zeigen. Bei der Berechnung wurde angenommen, dass die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr einer negativen Binomialverteilung mit einem Streuungsparameter von $k=0,8$ folgt. Dieser Schätzwert für den Streuungsparameter basiert auf Daten einer früheren Studie (MEA112997). Um den Verlust von Daten in Patientenjahren von Patienten zu berücksichtigen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden und für die keine Nachbeobachtungsdaten nach der Behandlung verfügbar waren, umfasste die Stichprobengröße zusätzliche 28 Patienten pro Studienarm, was in etwa zusätzlichen 12,5 % der gesammelten Daten zu den Patientenjahren entsprach. Insgesamt mussten 400 Patienten in die Gruppe der Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen (<i>High</i>-Stratum) randomisiert werden, 200 Patienten in jeden Studienarm mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 Placebo:Mepolizumab 100 mg s. c.. Um einen Vergleich der Behandlungen in der Gruppe aller Patienten zu ermöglichen, wurden zusätzlich 400 Patienten in eine Gruppe randomisiert, die die Kriterien für erhöhte Bluteosinophile nicht erfüllte (d. h. kein Nachweis einer Bluteosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl innerhalb der letzten 12 Monate und eine Bluteosinophilenzahl < 150 Zellen/μl als Baseline-Wert), 200 Patienten in jeden Studienarm mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 Placebo:Mepolizumab 100 mg s. c.. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 1 % und einer Fallzahl von 400 Patienten pro Studienarm, wurde innerhalb der Gesamtpopulation als kleinster beobachteter Behandlungseffekt, der zur Ablehnung der Null-Hypothese (keine Änderung) führt, eine Reduktion der Rate der Exazerbationen um 20 % erwartet. Ausgehend von einer tatsächlichen Reduktion der Population um 30 % bestand eine 90 % Wahrscheinlichkeit, dass die Reduktion größer als 20 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		sein wird und die Power 90 % beträgt, um ein statistisch signifikantes Ergebnis für diesen angenommenen Populationseffekt zu zeigen. Insgesamt sollten in dieser Studie 800 Patienten mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 Placebo:Mepolizumab 100 mg s. c. randomisiert werden. Die Randomisierung wurde basierend auf der Bluteosinophilenzahl (historisch und Baseline-Wert) mit 400 Patienten in dem Stratum mit erhöhten Bluteosinophilen (<i>High</i>-Stratum) und 400 Patienten in dem Stratum mit fehlendem Nachweis einer erhöhten Anzahl an Bluteosinophilen (<i>Low</i>-Stratum) stratifiziert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurden keine formellen Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant oder durchgeführt. Ein <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) wurde eingesetzt, um unverblindete Daten aus den beiden Phase-IIIa-Studien des Mepolizumab-COPD-Programms zu prüfen: MEA117113 und MEA117106 (diese Studie). Das IDMC überprüfte die UE und SUE aus beiden Studien, um potenzielle Sicherheitssignale zu identifizieren, sowie den primären Endpunkt der Exazerbationen, um festzustellen, ob das zu prüfende Risiko durch die Bewertung des Gesamtnutzens der Therapie aufgewogen wurde. Ein unabhängiges <i>Statistical Data Analysis Center</i> (SDAC) war für die Durchführung und Bereitstellung der unverblindeten Analysen für das IDMC verantwortlich. Die Statistiker, Prüfarzte und alle an der Überwachung der Studie beteiligten GSK-Mitarbeiter blieben bis zum Studienende (geplant oder durch Studienabbruch) verblindet. Es gab keine Umstände, unter denen die Überprüfung der Daten durch das IDMC zu einer Empfehlung geführt hätte, die Studie zur Wirksamkeit abubrechen. Daher wurde keine Anpassung des finalen Alpha-Niveaus für die Wirksamkeit auf der Grundlage der in der Charta festgelegten Richtlinien für die Beendigung der Sicherheit vorgenommen. Vorzeitiger Studienabbruch Beim Auftreten von mehr als 10 Todesfällen in den Studien MEA117113 und MEA117106 wurde die Sterblichkeit zwischen Mepolizumab und Placebo auf der Grundlage einer Metaanalyse beider Studien verglichen. Für die Analyse wurden die beiden Mepolizumab-Studienarme (100 mg s. c. und 300 mg s. c.) aus MEA117113 kombiniert. Der Vergleich der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Ereignisraten wurde mit Hilfe des Peto-Odds-Ratio-Tests unter Stratifizierung nach Studien durchgeführt. Bei einem einseitigen $p < 0,01$ wäre eine Prüfung des Studienabbruchs durch das IDMC erfolgt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsplan zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Patienten erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>). Die Randomisierung erfolgte separat für jedes Land und die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut der Patienten (definiert gemäß einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl als Baseline-Wert oder ≥ 300 Zellen/μl innerhalb der letzten 12 Monate). Eine gleiche Anzahl von Patienten wurde jeder Behandlung zugewiesen und eine gleiche Anzahl von Patienten wurde den beiden Eosinophilen-Strata zugewiesen.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Visite 2 (Woche 0) wurden diejenigen Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um alle vier Wochen eine der folgenden Studienbehandlungen für insgesamt 13 Verabreichungen zu erhalten: • Mepolizumab 100 mg s. c. • Placebo s. c. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Eosinophilenzahl im Blut mit dem Ziel, eine gleiche Anzahl an Patienten in die zwei Strata der Behandlungsgruppen zu rekrutieren. Die Patienten wurden gemäß der folgenden Kriterien den Strata zugeordnet: • <i>High-Stratum</i>: Eosinophile im Blut ≥ 150 Zellen/μl zu Visite 1 ODER historischer Eosinophilen Spiegel im Blut in den vorangegangenen zwölf Monaten ≥ 300 Zellen/μl • <i>Low-Stratum</i>: Eosinophile im Blut < 150 Zellen/μl zu Visite 1 UND kein Nachweis eines Eosinophilen Spiegels im Blut in den vorangegangenen zwölf Monaten ≥ 300 Zellen/μl Die Patienten wurden der Studienbehandlung in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsschema zugewiesen. Sobald eine Randomisierungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie keinem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		anderen Patienten in der Studie erneut zugewiesen werden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach ihrem Einverständnis wurde den Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen. Diese wurde während der gesamten Studie verwendet und wurde auch keinem anderen Patienten erneut zugewiesen. Um sicherzustellen, dass die Verblindung der Behandlungszuweisungen jederzeit aufrechterhalten wurde, wurde Mepolizumab an jedem Standort von einem ausgewiesenen unverblindeten Mitarbeiter zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsschema zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Patienten erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>). Die Randomisierung erfolgte separat für jedes Land. Sobald einem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten in der Studie erneut zugewiesen werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	A) Ja B) Ja C) Ja Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Patienten, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet. Um sicherzustellen, dass die Verblindung der an der Auswertung der Studie beteiligten Personen jederzeit gewahrt blieb, wurde Mepolizumab von einem benannten unverblindeten Mitglied des Studienpersonals zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb. Subkutane Zubereitungen von Mepolizumab wurden von einem benannten verblindeten Mitglied des Studienpersonals verabreicht. Der Prüfarzt oder der behandelnde Arzt konnte die Verblindung der Behandlungszuweisung eines Patienten nur im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer schwerwiegenden Erkrankung aufheben, wenn die Kenntnis des Prüfpräparats gemäß Beurteilung des Prüfarztes für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Patienten wesentlich war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Die Mitarbeiter von GSK <i>Global Clinical Safety and Pharmacovigilance</i> (GCSP) konnten die Verblindung der Behandlungszuweisung im Falle eines SUE für jeden Patienten aufheben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienbehandlungen sahen identisch aus und wurden jeweils per s.-c.-Injektion verabreicht, um die Verblindung der Prüfarzte, der Patienten und der an der Verabreichung der Behandlung und der Studienbeurteilung beteiligten Personen zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die gesamte Programmierung für die statistischen Analysen wurde in der GSK-„Harmonisierung für Analyse- und Berichtsprogramme“-Oberfläche mit SAS Version 9.3 durchgeführt. Analysepopulationen Es wurden sieben Analysepopulationen definiert: • <i>All Subjects Enrolled</i> (ASE)-Population: ○ Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und für die ein Eintrag in der Studiendatenbank vorhanden war. Diese Population wurde verwendet, um die Gründe für Screening- und Run-in-Fehler zusammenzufassen. • <i>Modified Intention-to-Treat</i> (mITT)-Population: ○ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Analysen wurden nach randomisierter Behandlung durchgeführt. Dies war die primäre Population für die Analyse der Wirksamkeitsdaten der Gesamtpopulation. • mITT-Population – <i>High</i>-Stratum (mITT-H): ○ Alle Patienten mit Blut-Eosinophilenzahlen von ≥ 150 Zellen/μl beim Screening oder ≥ 300 Zellen/μl in den zwölf Monaten davor. Die Analysen wurden nach randomisierter Behandlung durchgeführt. Dies war die primäre Population zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte für Patienten im <i>High</i>-Stratum. • mITT-Population – <i>Low</i>-Stratum (mITT-L): ○ Alle Patienten mit einer Blut-Eosinophilenzahl von < 150 Zellen/μl beim Screening und keinem Nachweis einer Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl in den zwölf Monaten zuvor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Die Analysen wurden nach randomisierter Behandlung durchgeführt. Dies war die Population für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte im <i>Low</i>-Stratum. • <i>Safety</i>-Population: ○ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Zusammenfassungen und Analysen erfolgten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung für mehr als 50 % der Verabreichungen. Dies war die für die Auswertung der Sicherheitsdaten verwendete Population. • <i>Per-Protocol</i> (PP)-Population: ○ Alle Patienten der mITT-Population, die in Bezug auf Kriterien, die sich auf den primären Wirksamkeitsendpunkt auswirken konnten, nicht als Protokollverletzer identifiziert wurden. Diese Population wurde für die ergänzende Analyse des primären Endpunkts verwendet. • <i>Per-Protocol</i>-Population – <i>High</i>-Stratum (PP-H): ○ Alle Patienten in der mITT-H-Population, die in Bezug auf Kriterien, die sich auf den primären Wirksamkeitsendpunkt auswirken konnten, nicht als Protokollverletzer identifiziert wurden. Diese Population wurde für die ergänzende Analyse des primären Endpunkts im <i>High</i>-Stratum verwendet. Wirksamkeitsanalysen <u>Multiplizität</u> Der primäre Vergleich in der Studie war Mepolizumab 100 mg s. c. gegenüber Placebo im <i>High</i>-Stratum; der Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo in der Gesamtpopulation war jedoch auch von Interesse, um festzustellen, ob durch den Schwellenwert für die Eosinophilenzahl im Blut Patienten identifiziert werden können, die von der Mepolizumab-Behandlung stärker profitieren. Da zwei Vergleiche von Interesse waren, wurde der α-Gesamtwert von 0,05 so aufgeteilt, dass 0,04 auf die Behandlungsvergleiche für die Gruppe der Patienten mit höheren Eosinophilenspiegeln entfielen und die restlichen 0,01 auf die Behandlungsvergleiche für alle Patienten in der Studie. Für den primären Endpunkt wurden äquivalente adjustierte p-Werte berechnet, indem der nicht adjustierte p-Wert für Patienten im <i>High</i>-Stratum mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		1,25 und der nicht adjustierte p-Wert für alle Patienten mit 5 multipliziert wurde. <u>Präspezifizierte Hierarchie der Prüfung der Endpunkte</u> Die Rate von mittelschweren/schweren Exazerbationen wurde zwischen Patienten, die Mepolizumab 100 mg s. c. erhielten, und Placebo verglichen und bei $\alpha=0,04$ im <i>High</i>-Stratum und bei $\alpha=0,01$ in der Gesamtpopulation getestet. Wenn eine strenge Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers erforderlich war, wurde für sekundäre Endpunkte ein hierarchisches Testverfahren verwendet. Die Inferenz für einen Endpunkt in der vordefinierten Hierarchie war abhängig von der erreichten statistischen Signifikanz vorheriger Endpunkte in der Hierarchie. Wurde die Nullhypothese für den primären Endpunktvergleich in der Gesamtpopulation verworfen, wurden der primäre Endpunkt und die nachfolgenden sekundären Endpunkte im <i>High</i>-Stratum mit $\alpha=0,05$ getestet. Wurde die Nullhypothese für den primären Endpunktvergleich in der Gesamtpopulation nicht verworfen, wurden der primäre Endpunkt und die nachfolgenden sekundären Endpunkte im <i>High</i>-Stratum mit $\alpha=0,04$ getestet. Wenn eine starke Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers erforderlich war und die Nullhypothese für den primären Endpunkt im <i>High</i>-Stratum verworfen wurde, wurde die Prüfung der sekundären Endpunkte im <i>High</i>-Stratum in der folgenden Reihenfolge fortgesetzt: 1. Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation 2. Rate von COPD-Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern 3. Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert des mittleren <i>St. George's Respiratory Questionnaire-COPD</i> (SGRQ-C) Gesamtscores (angegeben als SGRQ-Scores [<i>SGRQ for COPD Patients Manual</i>]) 4. Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert des CAT-Scores Äquivalente adjustierte p-Werte wurden für jeden sekundären Endpunkt im <i>High</i>-Stratum berechnet, indem der nicht adjustierte p-Wert mit 1,25 multipliziert wurde und dann das Maximum dieses Wertes und des adjustierten p-Wertes für jeden vorherigen Endpunkt in der Hierarchie genommen wurde. <u>Modell-Kovariaten</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Für alle exazerbationsbezogenen Endpunkte wurden die folgenden Kovariaten in die statistischen Analysemodelle aufgenommen: • Raucherstatus (aktueller vs. Nie-/Ex-Raucher) • Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr (≤ 2, 3, ≥ 4 als ordinale Variable) • Baseline-Wert der Krankheitsschwere (als Prozentangabe des erwarteten FEV1 nach Bronchodilatation), gemessen beim Screening • Geografische Region (Europa, Osteuropa, Vereinigte Staaten, Rest der Welt) • Stratum (<i>High</i>, <i>Low</i> – eingeschlossen in die Analysen der Gesamtpopulation) • $\log_e$ (Zeitdauer) als <i>Offset</i>-Variable für die primären Analysen Für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte wurden die folgenden Kovariaten in die statistischen Analysemodelle einbezogen: • Baseline-Wert der <i>Response</i>-Variable • Raucherstatus (aktueller vs. Nie-/Ex-Raucher) • geografische Region (Europa, Osteuropa, Vereinigte Staaten, Rest der Welt) • Stratum (<i>High</i>, <i>Low</i> – eingeschlossen in die Analysen der Gesamtpopulation) • Interaktion zwischen Visite und Baseline-Wert sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe wurden ebenfalls in die Analysen mit gemischten Modellen mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>, MMRM) einbezogen. Primäres Zielkriterium • Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate von mittelschweren oder schweren Exazerbationen, ausgedrückt als Exazerbationsrate. Exazerbationen, die weniger als sieben Tage auseinander lagen, wurden als eine Fortsetzung derselben Exazerbation behandelt. Alle mittelschweren und schweren Exazerbationen vom Beginn der Studienbehandlung bis vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung wurden in die primäre Analyse einbezogen. Bei Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden bis zu 52 Wochen nach der Randomisierung weiterhin Exazerbationsdaten erhoben; alle für diese Patienten erhobenen Exazerbationsdaten wurden für eine <i>de facto</i> Schätzung des Behandlungseffekts ebenfalls in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		die Primäranalyse aufgenommen. Alle fehlenden Daten wurden als zufällig fehlende Daten (<i>Missing At Random</i>, MAR) betrachtet. • Daten von früheren Studien zeigen, dass die Anzahl mittelschwerer/schwerer Exazerbationen einer negativen binomialen Verteilung folgen. Die Analyse der Rate der mittelschweren/schweren Exazerbationen basierte auf der mITT-H-Population und verwendete ein generalisiertes lineares Modell mit einer Log-Link-Funktion und schloss die unter Wirksamkeitsanalysen genannten Kovariaten ein. Die Analyse wurde auch auf der Grundlage der mITT-L- und mITT-Populationen wiederholt. • Supportive Analysen, bei denen nur Daten aus der Behandlung berücksichtigt wurden, lieferten Schätzungen für den <i>De-jure</i>-Schätzwert des Behandlungseffekts und wurden auf der Grundlage der mITT-H-, PP-H-, mITT- und PP-Populationen durchgeführt. Bei diesen Analysen wurde das gleiche Modell wie bei der primären Analyse verwendet. Sekundäre Zielkriterien • Die Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation wurde mit einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell und mit denselben Kovariaten wie für den primären Endpunkt analysiert. Das aktuelle Stratum wurde als Kovariate in die Analyse der Gesamtpopulation einbezogen. Es wurden Zusammenfassungen und Graphen der Kaplan-Meier-Schätzungen des kumulativen Anteils der Patienten mit einer mittelschweren/schweren Exazerbation im Zeitverlauf erstellt. • Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung zur Folge hatten, wurden mit denselben Methoden wie für den primären Endpunkt analysiert. Da diese Ereignisse nur selten auftreten, wurde davon ausgegangen, dass im Rahmen dieser Studie nicht genügend Patienten rekrutiert werden, um angemessen beurteilen zu können, ob Mepolizumab zu einer Verringerung dieser Ereignisse führt. Daher wurde auch eine präspezifizierte Metaanalyse der Daten auf Patientenebene aller Patienten der Studie MEA117113 und der Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl beim Screening oder ≥ 300 Zellen/μl in den zwölf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Monaten davor in dieser Studie (MEA117106) durchgeführt. - Die SGRQ-C-Scores wurden vor der Analyse in SGRQ-Scores umgerechnet. Die Veränderungen des SGRQ-Gesamtscores und des CAT-Scores gegenüber dem Baseline-Wert wurden mittels MMRM analysiert, adjustiert mit den Kovariaten, die für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte festgelegt wurden. Das Stratum wurde als Kovariate für die Analyse der Gesamtpopulation einbezogen. Weitere relevante Zielkriterien - Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den SGRQ-Domänen Scores, der mittleren Anzahl der Einnahme von Notfallmedikamenten pro Tag in vierwöchigen Intervallen und der Prozentsatz der Nächte ohne Aufwachen aufgrund von COPD-Symptomen wurden mittels MMRM analysiert. Das Stratum wurde als Kovariate in die Analyse der Gesamtpopulation einbezogen. - Der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, der Anteil der Patienten mit einer Veränderung des FEV₁ im Vergleich zum Baseline-Wert ≥ 100 ml und der Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer früheren Hospitalisierung wegen einer COPD-Exazerbation oder aus jeglichem Grund eine erneute Hospitalisierung benötigten, wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Das Stratum wurde als Kovariate in die Analyse der Gesamtpopulation einbezogen. - Für die Veränderung des EQ-5D-5L gegenüber dem Baseline-Wert wurden zwei Scores (<i>Utility Score</i> und EQ-VAS-Score) zusammengefasst. Für den <i>Utility Score</i> wurden die im Fragebogen erfassten Gesundheitszustände in einen einzigen zusammenfassenden Index umgewandelt, indem eine Formel angewandt wurde, die im Wesentlichen den einzelnen <i>Level</i> in jeder Dimension Gewichtungen zuweist. Die Formel basierte auf der Bewertung von EQ-5D-5L-Gesundheitszuständen aus allgemeinen Bevölkerungsstichproben. Der EQ-5D-5L-Gesundheitszustand wurde in einen Gesundheitszustandswert umgewandelt, wobei der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Wert für England verwendet wurde. Die EQ-5D-5L-Gesundheitszustandswerte fassen zusammen, wie gut oder schlecht die Gesundheitsprobleme auf einer Skala sind, die bei 1 (volle Gesundheit) und 0 (Zustand gleichbedeutend mit Tod) verankert ist. Relevante Sicherheitskriterien <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden mit dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) (Version 19.1) kodiert und nach <i>System Organ Class</i> (SOC) gruppiert. UEs wurden nach Häufigkeit und Prozentsatz der Patienten hinsichtlich SOC und <i>Preferred Term</i> (PT) innerhalb jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst. Separate Zusammenfassungen wurden erstellt für alle UEs, häufige UEs (d.h. UEs mit einer Häufigkeit von $\geq 3\%$ [vor der Rundung zum nächsten Prozent] in jeder Behandlungsgruppe), arzneimittelbezogene UEs, SUEs, UEs von speziellem Interesse (UESIs) und UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung oder zum Ausstieg aus der Studie führten. Separate Zusammenfassungen wurden auch für adjustierte SUEs, UEs mit Lungenentzündung und kardiovaskuläre UEs dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Post-hoc-Analysen Zusätzliche Post-hoc-Analysen, die für diese Studie im <i>High</i>-Stratum durchgeführt wurden, waren: • Analyse der sekundären Endpunkte nach Screening-Bluteosinophilen-Kategorien (<150, ≥ 150 bis <300, ≥ 300 bis <500, ≥ 500 Zellen/μl) • Analyse der sekundären Endpunkte nach Screening-Bluteosinophilen-Schwellenwerten (<150, ≥ 150, ≥ 300, ≥ 500 Zellen/μl) • Analyse des primären Endpunkts bei Patienten mit historischen/Screening-Bluteosinophilen-Werten ≥ 300 Zellen/μl • Analyse der sekundären Endpunkte bei Patienten mit historischen/Screening-Bluteosinophilen-Werten ≥ 300 Zellen/μl • Analyse der CAT-Responder (Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert) Im <i>Low</i>-Stratum wurde eine Post-hoc-Analyse der Bluteosinophilen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		Sensitivitätsanalysen wurden auf der Grundlage des primären Analysemodells für die mITT-H- und mITT-Populationen durchgeführt, um Abweichungen von der Annahme zu bewerten, dass fehlende Daten MAR sind. In jeder der Analysen wurden fehlende Daten für Patienten, die aus der Studie ausschieden, für den Zeitraum zwischen dem Ausscheiden aus der Studie und der Visite in Woche 52 imputiert. Die folgenden Analysen wurden durchgeführt: • <i>Jump to reference</i> (J2R): Fehlende Daten in den Mepolizumab-Studienarmen wurden unter der Annahme imputiert, dass die erwartete Ereignisrate des Patienten sich zur Ereignisrate des Placebo-Arms verschob. • <i>Off-Treatment</i> Imputation: Fehlende Daten wurden auf der Grundlage der Daten von Patienten imputiert, die nach dem Abbruch der randomisierten Behandlung weiter an der Studie teilnahmen. • <i>Tipping Point</i>: Fehlende Daten wurden auf der Grundlage einer Reihe von Werten für die Rate der Exazerbationen pro Jahr nach Studienabbruch imputiert. Die zu untersuchenden Werte basierten auf Erhöhungen im Verhältnis zu den geschätzten Raten, die innerhalb jedes Studienarms unter der MAR-Annahme erhalten wurden. Die imputierten Exazerbationsraten variierten unabhängig voneinander für den Mepolizumab- und Placebo-Studienarm. <u>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen</u> • 1) Ausschluss von Patientendaten, bei denen die verblindete Behandlungszuweisung möglicherweise oder versehentlich den Prüfarzten oder dem Personal des Prüfzentrums bekannt wurde (z. B. unachtsamer Umgang mit der Eosinophilenzahl oder anderer Mittelwerte). Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Protokollverletzung in der Kategorie „Studienverblindung/Entblindungsverfahren“ kategorisiert wurde, sowie weitere Patienten, die nach Durchsicht der Texte für alle Protokollverletzungen auf potenzielle Entblindungsereignisse, identifiziert wurden. • 2) Verwendung der randomisierten Strata statt tatsächlicher Strata. • 3) Ausschluss von Patienten, die über eine Änderung des Raucherstatus während der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		berichteten, da sich dies möglicherweise auf die Exazerbationsraten auswirken kann. • 4) Ausschluss von Patienten des Prüfbereichs 209775 <u>Einfluss der Bluteosinophilenzahl beim Screening auf die Wirksamkeit von Mepolizumab</u> • Untersuchung bei Patienten im H-Stratum • Die Rate der mittelschweren/schweren Exazerbationen wurde für jede Stufe der Screening-Bluteosinophilenzahl auf der Grundlage eines Modells geschätzt, das einen Haupteffektterm für die Screening-Log_e-Bluteosinophilenzahl und einen Interaktionsterm mit der Behandlung enthielt. <u>Auswirkung anderer Screening-/Ausgangsvariablen auf die Prognose der Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen</u> • Explorative multivariate Modellierung • Zur Auswahl der Haupteffekte mit dem größten Einfluss wurden Verfahren zur Variablenauswahl, wie z. B. ein Rückwärtsselektionsansatz, verwendet. Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen wurden für das primäre Zielkriterium durchgeführt (<i>High</i>-Stratum): • Alter ○ 40 bis 65 ○ ≥65 Jahre • Geschlecht ○ Männlich ○ Weiblich • Ethnie ○ <i>African American</i>/ afrikanische Abstammung ○ Weiß ○ Asiatisch ○ Andere • Baseline <i>Body Mass Index</i> (BMI) ○ Niedrig: ≤20 kg/m² ○ Mittel: 21 bis ≤30 kg/m² ○ Hoch: >30 kg/m² • Geografische Region ○ Europa ○ Osteuropa

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		○ Vereinigte Staaten ○ Rest der Welt • Exazerbationen im vorherigen Jahr ○ ≤2 Exazerbationen ○ 3 Exazerbationen ○ ≥4 Exazerbationen • Schwere Exazerbationen im vorherigen Jahr: ○ 0 Exazerbationen ○ ≥1 Exazerbationen • Screening-Kategorien für Eosinophile im Blut ○ <150 Zellen/μl ○ ≥150 bis <300 Zellen/μl ○ ≥300 bis <500 Zellen/μl ○ ≥500 Zellen/μl • Eosinophile im Blut beim Screening ○ <150 Zellen/μl ○ ≥150 Zellen/μl ○ ≥300 Zellen/μl ○ ≥500 Zellen/μl • Einschlusskriterien für Bluteosinophile ○ Historisch und Screening ○ nur Screening ○ nur historisch • Raucherstatus beim Screening ○ Derzeitiger Raucher ○ Nie-/Nicht-Raucher ○ Ex-Raucher • Komorbiditäten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Jede frühere oder gegenwärtige Erkrankung, die unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt • Andere Komorbiditäten: Jede frühere oder aktuelle Erkrankung, die nicht unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt • mMRC-Score beim Screening ○ <2 Punkte ○ ≥2 Punkte • Schweregrad der Atemwegseinschränkung (GOLD-Richtlinien) ○ Leicht (≥80 % der erwarteten Werte) ○ Moderat (≥50 % bis <80 % der erwarteten Werte)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREX
		○ Schwer (≥ 30 % bis < 50 % der erwarteten Werte) ○ Sehr schwer (< 30 % der erwarteten Werte)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe <i>Flow-Chart</i>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Mepolizumab: n = 417 (<i>High-Stratum</i> : 233; <i>Low-Stratum</i> : 184) Placebo: n = 420 (<i>High-Stratum</i> : 230; <i>Low-Stratum</i> : 190) b) Mepolizumab: n = 417 (<i>High-Stratum</i> : 233; <i>Low-Stratum</i> : 184) Placebo: n = 419 (<i>High-Stratum</i> : 229; <i>Low-Stratum</i> : 190) c) Mepolizumab: n = 417 (<i>High-Stratum</i> : 233; <i>Low-Stratum</i> : 184) Placebo: n = 419 (<i>High-Stratum</i> : 229; <i>Low-Stratum</i> : 190)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	• Erster gescreenter Patient (<i>First Patient Screened</i>): 15. April 2014 • Letzter Patient mit letzter Visite (<i>Last Patient Last Visit</i>, LPLV): 17. Januar 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde mit dem LPLV am 17. Januar 2017 abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

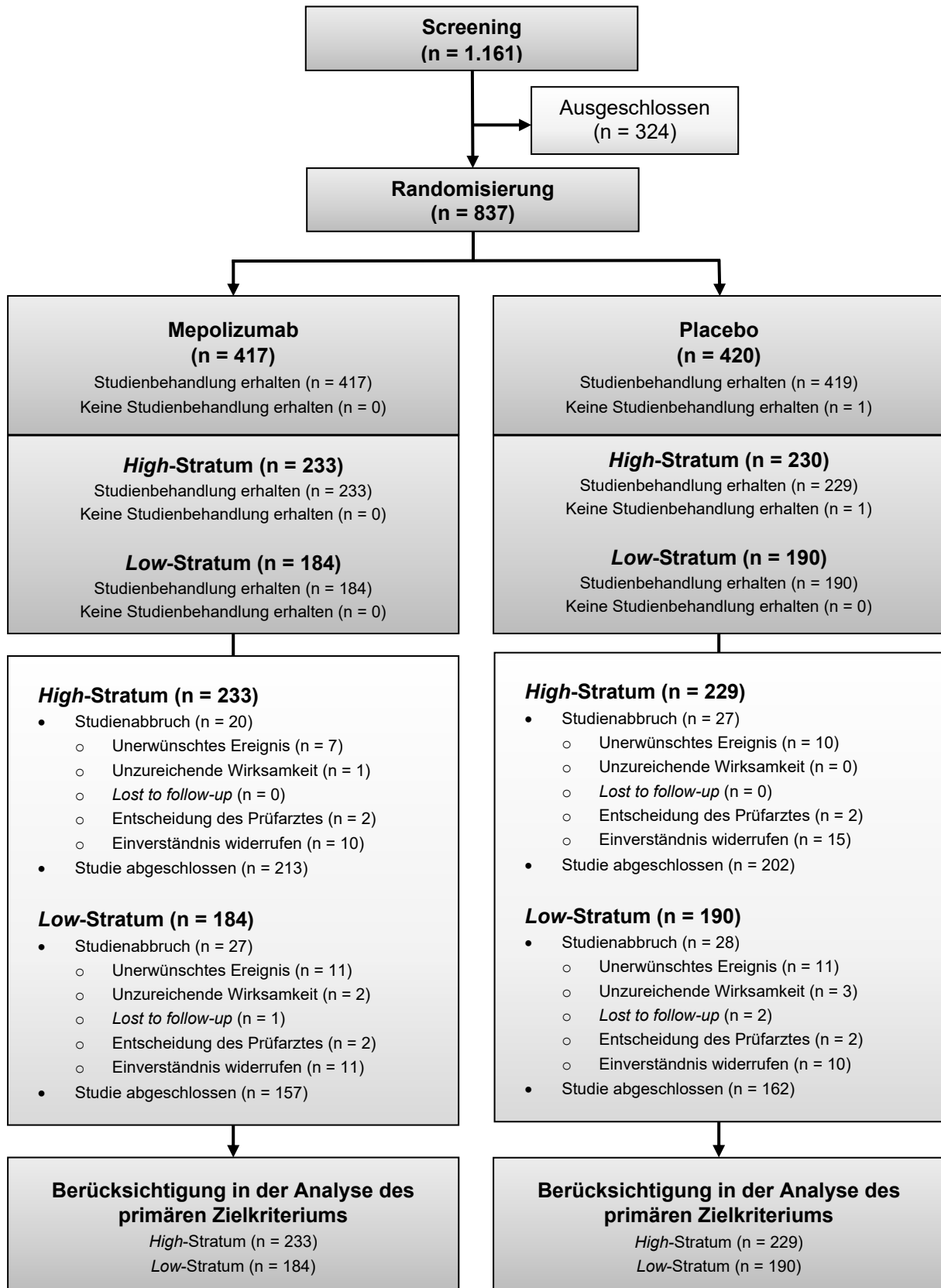


Abbildung 4-42 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie METREX

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METREO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie METREO untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Mepolizumab-Dosierungen als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist. Die Studie METREO zielte wie die Studie METREX zudem darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab in Abhängigkeit von der Höhe der Eosinophilenzahl im Blut zu untersuchen. Weiterhin sollten Erkenntnisse in Bezug auf Veränderungen hinsichtlich der Lebensqualität, der COPD-Symptome, sowie der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems generiert werden. Hypothese: Das Ziel der Studie METREO war die Evaluation der Überlegenheit von Mepolizumab 100 mg s. c. gegenüber Placebo und Mepolizumab 300 mg s. c. gegenüber Placebo bei Patienten mit erhöhten Eosinophilenzahl im Blut (definiert durch einen Bluteosinophilen-Wert von 300 Zellen/µl innerhalb der letzten 12 Monate oder von 150 Zellen/µl zur Baseline). Signifikanztests wurden auf dem zweiseitigen 5-%-α-Niveau (einseitig 2,5 %) durchgeführt. Es wurde kein Hypothesentest in Verbindung mit einem direkten Vergleich zwischen der Mepolizumab 100-mg-s.-c.-Dosis und der 300-mg-s.-c.-Dosis durchgeführt, da die Studie für diesen Vergleich nicht ausgelegt war. Die formale statistische Analyse prüfte die folgenden Haupthypothesen: • Null-Hypothese: Kein Unterschied zwischen den Studienarmen mit Mepolizumab (100 mg s. c. oder 300 mg s. c.) gegenüber Placebo • Alternative Hypothese: Unterschied zwischen den Studienarmen mit Mepolizumab (100 mg s. c. oder 300 mg s. c.) gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-III-Studie im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		Parallelgruppendesign mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (05. März 2014) des CSP • Der SF-36-Gesundheitsfragebogen wurde als Endpunkt entfernt und von der Bewertung ausgeschlossen. • Das Randomisierungskriterium für Deutschland zu Visite 2 zur Röntgenaufnahme der Brust wurde dahingehend aktualisiert, dass Studienteilnehmer, bei denen innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening keine Röntgenaufnahme des Brustkorbs vorlag, nicht an der Studie teilnehmen konnten. • Hinzufügen der Strahlentherapie unter „Verbotene Therapien“, sofern sie innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie durchgeführt wurde. • Ergänzung hinsichtlich der Verhütungsmethode „Abstinenz“, dass diese nur akzeptiert wurde, sofern es sich um eine Lebensstilentscheidung handelt. • Das Elektrokardiogramm (EKG) zu Visite 2 (Randomisierungsvisite/Ausgangssituation) wurde entfernt, da es beim Screening durchgeführt wurde. • Die EKG-Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um zu präzisieren, dass sowohl anhaltende als auch nicht anhaltende supraventrikuläre Tachykardien (>100 Schläge/Minute) einen Patienten von der Teilnahme an der Studie ausschließen würden. • Ergänzung, dass ein EKG-Befund einer anhaltenden supraventrikulären Tachykardie (>100 bpm) dazu führten, dass der Patient nach der Randomisierung vorzeitig von der Studienbehandlung beenden muss. • Die Definition von schweren Exazerbationen wurde erweitert um diejenigen, die zum Tod führen. • Hinzufügung eines Leitfadens zur Bewertung der Kausalität von UE
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<i>Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt waren.</i> Einschlusskriterien: 1. COPD-Diagnose: Klinisch dokumentierte Vorgeschichte der COPD seit mindestens einem

		Jahr gemäß der Definition der <i>American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)</i> 2. Schweregrad der COPD: Die Patienten mussten folgende Merkmale aufweisen: 3. Zu Visite 1 ein gemessenes FEV1/FVC-Verhältnis von $<0,70$ vor und nach der Behandlung mit Salbutamol zur Bestätigung der COPD-Diagnose 4. Zu Visite 1 ein gemessener post-Salbutamol FEV1 $>20\%$ und $\leq 80\%$ der erwarteten Normalwerte, berechnet nach den Referenzgleichungen des <i>National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III</i> 3. Exazerbationshistorie: Eine gut dokumentierte Anamnese (z. B. Krankenakte) in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 von: ○ <u>Mindestens 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen</u> Mittelschwere Exazerbationen waren definiert über die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder die Behandlung mit Antibiotika. Die frühere alleinige Einnahme von Antibiotika galt nicht als mittelschwere Exazerbation, es sei denn, die Einnahme diente speziell der Behandlung einer Verschlechterung der COPD-Symptome. ○ <u>Mindestens eine schwere COPD-Exazerbation</u> Schwere Exazerbationen waren definiert über die Notwendigkeit einer Hospitalisierung. <i>Hinweis:</i> Mindestens eine Exazerbation musste aufgetreten sein, während der Patient ICS plus LABA plus LAMA einnahm. 4. Begleitende COPD-Therapie: Ein gut dokumentierter Bedarf für eine optimierte Erhaltungstherapie, die ICS plus zwei zusätzliche COPD-Medikamente (d. h. eine Dreifachtherapie) in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1 umfasste und die folgenden Kriterien erfüllte: ○ Unmittelbar vor Visite 1 mindestens 3 Monate lang Anwendung eines a) ICS in einer Dosis $\geq 500\ \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat-Äquivalenten plus b) LABA plus c) LAMA. Bei Patienten, die nicht während der gesamten 12 Monate vor Visite 1 kontinuierlich ICS plus LABA plus LAMA eingenommen haben, war die Verwendung der folgenden Substanzen erlaubt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		(jedoch nicht in den drei Monaten unmittelbar vor Visite 1): ○ Inhalatives Kortikosteroid in einer Dosis $\geq 500 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat-Äquivalenten plus ○ Ein LABA oder ein LAMA und ○ Verwendung von mindestens einer anderen Klasse von COPD-Medikamenten, die in den Richtlinien der <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (GOLD) aus dem Jahr 2013 für Patienten empfohlen werden, die zu Exazerbationen neigen (z. B. Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4-Inhibitor), Methylxanthine oder eine Kombination aus einem kurz wirksamen Beta2-Agonisten [SABA] und einem kurz wirksamen Muscarin-Antagonisten [SAMA]). <i>Hinweis:</i> Die Patienten mussten bereit gewesen sein, ihre Medikamente zur COPD-Erhaltungstherapie während der gesamten Studiendauer beizubehalten. 5. Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF): Die Patienten mussten in der Lage gewesen sein, vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Fähigkeit einschließt, die in der Einwilligungserklärung aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen zu erfüllen. Die Patienten mussten in der Lage gewesen sein, ausreichend Lesen, Verstehen und Schreiben zu können, um die studienbezogenen Materialien auszufüllen. 6. Geschlecht: Männlich oder teilnahmeberechtigt weiblich. Um teilnahmeberechtigt für den Studieneinschluss zu sein, mussten sich Frauen im geburtsfähigen Alter zur konsequenten und korrekten Anwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode ab dem Zeitpunkt der Einwilligung für die Dauer der Studie und für vier Monate nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verpflichten. 7. Alter: Zu Visite 1 mussten die Patienten mindestens 40 Jahre alt gewesen sein. 8. Raucherstatus: Patienten mit bestätigter COPD konnten unabhängig von ihrem Raucherstatus und ihrer Raucherhistorie an der Studie teilnehmen, d. h. aktuelle Raucher, Nie-Raucher oder Ex-Raucher konnten in die Studie aufgenommen werden. <i>Hinweis:</i> Die Verwendung von Pfeifentabak und/oder der Konsum von Zigarren konnte nicht zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		Berechnung der Packungsjahre herangezogen werden. ○ Aktuelle Raucher waren definiert als diejenigen, die in der Vergangenheit ≥ 10 Packungsjahre geraucht haben [Anzahl der Packungsjahre = (Anzahl der Zigaretten pro Tag/20) x Anzahl der gerauchten Jahre (z. B. 20 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre oder 10 Zigaretten pro Tag über 20 Jahre)]. ○ Ehemalige Raucher waren definiert als diejenigen, die die Definition eines aktuellen Rauchers erfüllten, aber mindestens sechs Monate vor Visite 1 mit dem Rauchen aufgehört haben. ○ Nie-Raucher waren definiert als diejenigen, die nicht der Definition eines aktuellen oder ehemaligen Rauchers entsprachen. 9. Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann für den Studieneinschluss geeignet, wenn dieser entweder einer Sozialversicherungskategorie angehörte oder entsprechende Leistungen bezog. Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen: 1. Asthma: ○ Aktuelle und ehemalige Raucher: Patienten mit aktueller Asthmadiagnose (Patienten mit einer Asthmadiagnose in der Vorgeschichte waren teilnahmeberechtigt, wenn sie die Einschlusskriterien für eine aktuelle COPD-Diagnose erfüllten) ○ Nie-Raucher: Patienten mit einer Asthmadiagnose in der Vorgeschichte 2. Andere Atemwegserkrankungen: Der Prüfarzt musste beurteilen, dass COPD als Hauptdiagnose für die klinischen Manifestationen der Lungenerkrankung verantwortlich war. Patienten mit $\alpha 1$-Antitrypsin-Mangel als Ursache der COPD waren ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasie, Sarkoidose, Lungenfibrose, primärer pulmonaler Hypertonie, interstitiellen Lungenerkrankungen oder anderen aktiven Lungenerkrankungen. Ausgeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		waren auch Patienten, bei denen zur Behandlung einer Atemwegserkrankung die Aufrechterhaltung eines zweistufigen positiven Atemwegsdrucks erforderlich war. 3. COPD-Stabilität: Ausgeschlossen waren Patienten mit Lungenentzündung, Exazerbation und Infektion der unteren Atemwege innerhalb von vier Wochen vor Visite 1. 4. Lungenresektion: Patienten, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 eine Lungenvolumenreduktion durchgeführt wurde. 5. Pneumologisches Rehabilitationsprogramm: Teilnahme an der Akutphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms innerhalb von vier Wochen vor Visite 1. Patienten, die sich in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms befanden, wurden nicht ausgeschlossen. 6. Sauerstoff: Patienten, die mit mehr als 4,0 l/min Sauerstoff behandelt wurden. Während der Einatmung von zusätzlichem Sauerstoff sollten die Patienten eine Oxyhämoglobinsättigung von 89 % oder mehr aufweisen. 7. 12-Kanal-EKG: Ausgeschlossen waren Patienten mit einem abnormalen und signifikanten Befund aus dem 12-Kanal-EKG, das zu Visite 1 durchgeführt wurde, wenn dieser vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurde. 12-Kanal-EKGs wurden von einem zentralisierten, unabhängigen Kardiologen ausgewertet, um eine einheitliche Bewertung der Eignung der Patienten zu ermöglichen. Die Ergebnisse der 12-Kanal-EKG-Auswertung mussten vor der Beurteilung der Eignung zu Visite 2 vorliegen. 8. Instabile oder lebensbedrohliche Herzerkrankung: Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen waren ausgeschlossen: ○ Myokardinfarkt oder instabile Angina in den letzten sechs Monaten ○ Instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die in den letzten 3 Monaten eine Intervention erforderten ○ Herzinsuffizienz gemäß der <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Klasse IV 9. Andere Erkrankungen/Abnormalitäten: Patienten mit (historischen oder) aktuellen Nachweis klinisch signifikanter, neurologischer, psychiatrischer,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		renaler, hepatischer, immunologischer, endokriner (einschließlich unkontrollierten Diabetes Mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen) oder hämatologischer Anomalien, die unkontrolliert sind. Als signifikant galt jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalyse beeinträchtigt hätte, sollte sich die Erkrankung/der Zustand während der Studie verschlimmern. 10. Eosinophile Erkrankung: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie z. B. hypereosinophile Syndrome, einschließlich der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, auch bekannt als Churg-Strauss-Syndrom), oder eosinophile Ösophagitis. 11. Parasitäre Infektion: Patienten mit einem vorbestehenden Helminthenbefall innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 waren ebenfalls ausgeschlossen. 12. Malignität: Eine aktuelle maligne Erkrankung oder eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte, die weniger als zwölf Monate vor Visite 1 in Remission war (Patienten, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut oder des Gebärmutterhalses hatten, das zur Heilung reseziert wurde, wurden nicht ausgeschlossen). <i>Hinweis für Südkorea:</i> Koreanische Patienten mit einer Diagnose einer malignen Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Visite 1 waren ausgeschlossen. 13. Immunschwäche: Eine bekannte Immunschwäche (z. B. Humanes Immundefizienz-Virus; HIV), die nicht auf die Einnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung der COPD zurückzuführen war. 14. Lebererkrankung: Instabile Lebererkrankung (definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltender Gelbsucht), Zirrhose und bekannte Gallenanomalien (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatischer Gallensteine). Chronische stabile Hepatitis B und C waren zulässig, wenn der Patient ansonsten die Aufnahmekriterien erfüllte (z. B. Vorhandensein von Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder positives Hepatitis-C-Testergebnis innerhalb von drei Monaten vor dem Screening).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		15. Monoklonale Antikörper: Patienten, die innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Visite 1 einen monoklonalen Antikörper erhalten haben. 16. Prüfpräparate: Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 oder innerhalb von fünf Arzneimittelhalbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, ein Prüfpräparat erhalten haben (dies schloss auch Versuchsformulierungen eines vermarkteten Produkts ein). 17. Überempfindlichkeit: Ausgeschlossen waren Patienten mit einer bekannten Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber einem anderen monoklonalen Antikörper oder einem Biologikum, einschließlich einer Anaphylaxie in der Vorgeschichte gegenüber einem anderen Biologikum. 18. Unfähigkeit zu lesen: Es wurde jeder Patient ausgeschlossen, der nach Ansicht des Prüfarztes nicht lesen konnte und/oder nicht in der Lage gewesen wäre, studienbezogene Materialien zu bearbeiten. 19. Non-Compliance: Patienten, bei denen das Risiko der <i>Non-Compliance</i> bestand oder die nicht in der Lage gewesen wären, die Studienverfahren einzuhalten. Jede Art von Gebrechen, Behinderung oder geografischer Lage, die die Einhaltung der geplanten Visiten eingeschränkt hätte. 20. Fragliche Gültigkeit der Einwilligung: Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte, intellektuellen Defiziten, mangelnder Motivation oder anderen Bedingungen, die die Gültigkeit des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie eingeschränkt hätten. 21. Drogen- oder Alkoholmissbrauch: Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren vor Visite 1. 22. Frühere Teilnahme: Patienten, die zuvor an einer Studie mit Mepolizumab teilgenommen haben. 23. Zugehörigkeit zum Prüfzentrum: Prüfarzt, Assistent, Studienkoordinator, Angestellter eines teilnehmenden Prüfarztes oder Prüfzentrums oder ein unmittelbarer Familienangehöriger der vorgenannten Personen, die in der Studie involviert sind.

		<u>Einschlusskriterien für die Randomisierung</u> 1. Bluteosinophile: Nachgewiesene erhöhte Eosinophilenzahl im peripheren Blut von ≥ 300 Zellen/μl innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 ODER Eine Eosinophilenzahl im peripheren Blut von ≥ 150 Zellen/μl aus der hämatologischen Untersuchung bei Visite 1 2. Elektronisches Tagebuch – Compliance: Die Compliance hinsichtlich des Ausfüllens des elektronischen Tagebuchs war definiert als die Beantwortung aller Fragen an 5 oder mehr Tagen der 7 Tage unmittelbar vor Visite 2. 3. 12-Kanal-EKG: Kein Nachweis eines abnormalen und signifikanten EKG-Befund aus dem 12-Kanal-EKG, das zu Visite 1 durchgeführt wurde, wie auf dem vom zentral zuständigen und unabhängigen Kardiologen bereitgestellten Over-Read angegeben. Patienten mit einem QTcF ≥ 450 ms waren nicht teilnahmeberechtigt. Bei Patienten mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms waren diejenigen, die ein QTcF ≥ 480 ms aufwiesen, nicht teilnahmeberechtigt. 4. Abnormes Röntgenbild der Brust (oder CT-Scan): Kein Röntgenbild (oder CT-Scan) des Brustkorbs, das den Nachweis auf klinisch bedeutsame Anomalien zeigte, die nicht auf das Vorliegen einer COPD zurückzuführen waren. Wenn innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 kein Röntgenbild oder CT-Scan des Brustkorbs verfügbar war, musste bei Visite 1 ein Röntgenbild des Brustkorbs angefertigt und die Ergebnisse vor der Randomisierung überprüft werden. Für Studienzentren in Deutschland: Wenn innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1) kein Röntgenbild des Brustkorbs (oder ein CT-Scan) zur Verfügung stand, durfte der Patient nicht an der Studie teilnehmen. 5. Leberanomalien: Kein Nachweis auf klinisch bedeutsame Anomalien in der hämatologischen, biochemischen oder Urinanalyse bei Visite 1, beurteilt vom Prüfarzt. 6. Hepatitis B: Patienten, die HBsAg- oder HBcAb-positiv waren, durften keinen HBV-DNA-Wert von ≥ 2.000 IU/ml aufweisen. 7. Leberfunktionstest: Die Patienten mussten auf der Grundlage der Ergebnisse der bei Visite 1 entnommenen Probe die folgenden Bedingungen erfüllen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		- ALT <2x ULN - Alkalische Phosphatase ≤2x ULN - Bilirubin ≤1,5x ULN (isoliertes Bilirubin >1,5x ULN war akzeptabel, wenn Bilirubin fraktioniert war und direktes Bilirubin <35%) 8. Schwangerschaft: Keine Patientinnen, die schwanger waren oder stillten. Patientinnen sollten nicht eingeschlossen werden, wenn sie planen, während der Studienteilnahme schwanger zu werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie war GlaxoSmithKline Research & Development Limited. Es wurden 675 Patienten aus 152 Prüfbzentren in 15 Ländern weltweit randomisiert (<u>Europa</u>: 190 Patienten, davon 23 Patienten aus Dänemark, 93 Patienten aus Deutschland, 52 Patienten aus den Niederlanden und 22 Patienten aus dem Vereinigten Königreich; <u>Osteuropa</u>: 138 Patienten, davon 76 Patienten aus Rumänien; 30 Patienten aus der Slowakei und 32 Patienten aus der Ukraine; <u>Vereinigte Staaten</u>: 79 Patienten; <u>Asien</u>: 122 Patienten, davon 40 Patienten aus Japan, 70 Patienten aus Südkorea und 12 Patienten aus Taiwan; <u>Südamerika</u>: 118 Patienten, davon 84 Patienten aus Argentinien und 34 Patienten aus Chile; <u>Rest der Welt</u>: 28 Patienten, davon 11 Patienten aus Australien, 17 Patienten aus Kanada).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Zu Visite 2 wurden diejenigen Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert, um alle vier Wochen eine der folgenden Studienbehandlungen in insgesamt 13 Verabreichungen zu erhalten: Mepolizumab Die Patienten erhielten je nach Interventionsarm 100 mg oder 300 mg Mepolizumab s. c. alle vier Wochen Q4W zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Das als Lyophilisat zur Verfügung gestellte Mepolizumab wurde unmittelbar vor dem Gebrauch mit sterilem Wasser für die Injektion rekonstituiert. Placebo Das Placebo in dieser Studie ist eine 0,9%ige Natriumchloridlösung, die vom Studienzentrum bereitgestellt wird. Die Patienten erhielten Placebo s. c. Q4W zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium • Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen. ○ Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als COPD-Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderten. ○ Schwere Exazerbationen wurden definiert als COPD-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten oder zum Tod führten. Sekundäre Zielkriterien • Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation • Rate der COPD-Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern • Veränderung des Mittelwerts des <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) (gemessen mit dem <i>St. George's Respiratory Questionnaire for COPD</i> [SGRQ-C]) gegenüber dem Baseline-Wert • Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert des <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) Weitere relevante Zielkriterien • Rate mittelschwerer COPD-Exazerbationen • Rate schwerer COPD-Exazerbationen • Gebrauch von Notfallmedikamenten • Anteil der Responder beim SGRQ-C • Änderung des FEV₁ und FVC gegenüber dem Baseline-Wert • Änderung des <i>European Quality of Life - 5 Dimensions - 5 Level</i> (EQ-5D-5L) gegenüber dem Baseline-Wert • Rate der COPD-Exazerbationen, die innerhalb von 30 Tagen eine erneute Hospitalisierung erfordern Relevante Sicherheitskriterien • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs), einschließlich systemischer (d. h. allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und lokaler Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums gemeldet wurden. ○ Systemische Reaktionen können allergischer oder nicht-allergischer Natur sein und sind in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt, entwickeln sich im Allgemeinen innerhalb einiger Stunden nach der Injektion und sind meist mit einem Komplex von Symptomen verbunden, einschließlich Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Arthralgie/Myalgie, Hypotonie/Hypertonie, Schwindel, Bronchospasmus, Dyspnoe oder Husten. Die Patienten mussten während der Verabreichung des Prüfpräparats und eine Stunde lang nach der Verabreichung überwacht werden. ○ Die Anaphylaxie, die schwerste Form der Überempfindlichkeitsreaktion, wird anhand der Diagnosekriterien bewertet, die auf dem zweiten gemeinsamen NIAID/FAAN-Symposium über Anaphylaxie im Jahr 2006 festgelegt wurden. ● Mortalität (alle Ursachen, respiratorische Ursachen und kardiovaskuläre Ursachen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und einer Stichprobengröße von 220 randomisierten Patienten pro Studienarm wurde geschätzt, dass die Nullhypothese (kein Unterschied hinsichtlich der Exazerbationsrate zwischen den Mepolizumab-Studienarmen gegenüber dem Placebo-Studienarm) verworfen wird, wenn die beobachtete Verringerung der Exazerbationen für beide Vergleichsgruppen mindestens 21 % beträgt oder wenn die beobachtete Verringerung für eine der Vergleichsgruppen mindestens 24 % beträgt. Ausgehend von einer Reduktion in der tatsächlichen Population von 35 % sowohl für 100 mg s. c. im Vergleich zu Placebo als auch für 300 mg s. c. im Vergleich zu Placebo bestand eine Wahrscheinlichkeit von 90 %, dass die beobachtete Reduktion mindestens 21 % für die Vergleichsgruppen oder mindestens 24 % für eine der Vergleichsgruppen beträgt und somit eine Power von 90 % für den Nachweis eines statistisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		signifikanten Ergebnisses für diesen angenommenen Populationseffekt bestand. Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs wurde davon ausgegangen, dass die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr (p.a.) einer negativen Binomialverteilung mit einem Streuungsparameter $k=0,8$ folgt. Der geschätzte Wert für den Streuungsparameter basiert auf Daten einer früheren Studie (MEA112997). Um den Verlust von Daten zu Patientenjahren von Patienten zu berücksichtigen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden und für die keine Nachbeobachtungsdaten nach der Behandlung verfügbar waren, umfasste diese Stichprobengröße zusätzliche 29 Patienten pro Studienarm, was ungefähr 12,5 % der gesammelten Daten zu den Patientenjahren entsprach. Insgesamt mussten 660 Patienten in die Studie randomisiert werden, 220 Patienten in jeden Studienarm mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 Placebo:Mepolizumab 100 mg s. c.: Mepolizumab 300 mg s. c..
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurden keine formellen Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant oder durchgeführt. Ein <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) wurde eingesetzt, um unverblindete Daten aus den beiden Phase-IIIa-Studien des Mepolizumab-COPD-Programms zu prüfen: MEA117113 (diese Studie) und MEA117106. Das IDMC überprüfte die UE und SUE aus beiden Studien, um potenzielle Sicherheitssignale zu identifizieren, sowie den primären Endpunkt der Exazerbationen, um festzustellen, ob das zu prüfende Risiko durch die Bewertung des Gesamtnutzens der Therapie aufgewogen wurde. Ein unabhängiges <i>Statistical Data Analysis Center</i> (SDAC) war für die Durchführung und Bereitstellung der unverblindeten Analysen für das IDMC verantwortlich. Die Statistiker, Prüfarzte und alle an der Überwachung der Studie beteiligten GSK-Mitarbeiter blieben bis zum Studienende (geplant oder durch Studienabbruch) verblindet. Es gab keine Umstände, unter denen die Überprüfung der Daten durch das IDMC zu einer Empfehlung geführt hätte, die Studie zur Wirksamkeit abzuberechnen. Daher wurde keine Anpassung des finalen Alpha-Niveaus für die Wirksamkeit auf der Grundlage der in der Charta festgelegten Richtlinien für die Beendigung der Sicherheit vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		Vorzeitiger Studienabbruch Beim Auftreten von mehr als 10 Todesfällen in den Studien MEA117113 und MEA117106 die Sterblichkeit zwischen Mepolizumab und Placebo auf der Grundlage einer Metaanalyse beider Studien verglichen. Für die Analyse wurden die beiden Mepolizumab-Studienarme (100 mg s. c. und 300 mg s. c.) aus MEA117113 kombiniert. Der Vergleich der Ereignisraten wurde mit Hilfe des Peto-Odds-Ratio-Tests unter Stratifizierung nach Studien durchgeführt. Bei einem einseitigen $p < 0,01$ wäre eine Prüfung eines Studienabbruchs durch das IDMC erfolgt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsplan zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Patienten erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>). Für jedes Land wurde ein separates Randomisierungsschema erstellt. Jedem Studienarm wurde die gleiche Anzahl von Patienten zugewiesen.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Visite 2 (Woche 0) wurden diejenigen Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert, um alle vier Wochen eine der folgenden Studienbehandlungen zu erhalten: • Mepolizumab 300 mg s. c. • Mepolizumab 100 mg s. c. • Placebo s. c.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach ihrem Einverständnis wurde den Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen. Diese wurde während der gesamten Studie verwendet und wurde auch keinem anderen Patienten erneut zugewiesen. Um sicherzustellen, dass die Verblindung der Behandlungszuweisungen jederzeit aufrechterhalten wurde, wurde Mepolizumab an jedem Standort von einem ausgewiesenen unverblindeten Mitarbeiter zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsschema zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Patienten erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>). Die Randomisierung erfolgte separat für jedes Land.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		Sobald einem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten in der Studie erneut zugewiesen werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	A) Ja B) Ja C) Ja Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Patienten, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet. Um sicherzustellen, dass die Verblindung der an der Auswertung der Studie beteiligten Personen jederzeit gewahrt blieb, wurde Mepolizumab von einem benannten unverblindeten Mitglied des Studienpersonals zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb. Subkutane Zubereitungen von Mepolizumab wurden von einem benannten verblindeten Mitglied des Studienpersonals verabreicht. Der Prüfarzt oder der behandelnde Arzt konnte die Verblindung der Behandlungszuweisung eines Patienten nur im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer schwerwiegenden Erkrankung aufheben, wenn die Kenntnis des Prüfpräparats gemäß Beurteilung des Prüfarztes für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Patienten wesentlich war. Die Mitarbeiter von GSK <i>Global Clinical Safety and Pharmacovigilance</i> (GCSP) konnten die Verblindung der Behandlungszuweisung im Falle eines SUE für jeden Patienten aufheben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienbehandlungen sahen identisch aus und wurden jeweils per s.-c.-Injektion verabreicht, um die Verblindung der Prüfarzte, der Patienten und der an der Verabreichung der Behandlung und der Studienbeurteilung beteiligten Personen zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die gesamte Programmierung für die statistischen Analysen wurde in der GSK-„Harmonisierung für Analyse- und Berichtsprogramme“-Oberfläche mit SAS Version 9.3 durchgeführt. Analysepopulationen Es wurden vier Analysepopulationen definiert: • <i>All Subjects Enrolled</i> (ASE)-Population:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		○ Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und für die ein Eintrag in der Studiendatenbank vorhanden war. Diese Population wurde verwendet, um die Gründe für Screening- und Run-in-Fehler zusammenzufassen. • <i>Modified Intention-to-Treat</i> (mITT)-Population: ○ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Analysen wurden nach randomisierter Behandlung durchgeführt. Dies war die primäre Population für die Analyse der Wirksamkeitsdaten. • <i>Safety</i>-Population: ○ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Zusammenfassungen und Analysen erfolgten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung bei mehr als 50 % der Verabreichungen. Dies war die für die Auswertung der Sicherheitsdaten verwendete Population. • <i>Per-Protocol</i>-Population: ○ Alle Patienten in der mITT-Population, die in Bezug auf Kriterien, die sich auf den primären Wirksamkeitsendpunkt auswirken könnten, nicht als Protokollabweichung identifiziert wurden. Diese Population wurde für die ergänzende Analyse des primären Endpunkts verwendet. Wirksamkeitsanalysen <u>Multiplizität</u> Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren zwei Behandlungsvergleiche von Interesse: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo und Mepolizumab 300 mg s.c vs. Placebo. Die Multiplizität, die sich aus den beiden Behandlungsvergleichen innerhalb jedes Endpunktes ergab, wurde mit einem Ansatz kontrolliert, der einem Hochberg-Testverfahren zur Kontrolle der familienbezogenen Fehlerrate (<i>Family-Wise Error Rate</i>, FWER) vom Typ I innerhalb eines Endpunktes entsprach. Dieses Verfahren impliziert die folgenden äquivalenten adjustierten p-Werte. Für den Behandlungsvergleich mit dem kleineren der beiden p-Werte ist der adjustierte p-Wert das Doppelte des nicht adjustierten Wertes (oder des nicht adjustierten p-Wertes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		für den anderen Vergleich, wenn dieser kleiner ist). Der Vergleich mit dem größeren nicht adjustierten p-Wert hat den gleichen nicht adjustierten und adjustierten p-Wert. <u>Präspezifizierte Hierarchie der Prüfung der Endpunkte</u> Wenn eine strenge Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers erforderlich war, wurde für sekundäre Endpunkte ein hierarchischer Ansatz verwendet. Die Hierarchie der geprüften primären und sekundären Endpunkte sah wie folgt aus: 1. Rate von mittelschwerer/schwerer Exazerbationen (primärer Endpunkt) 2. Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation 3. Rate von COPD-Exazerbationen, die einen Besuch in der Notaufnahme und/oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern 4. Veränderung des mittleren <i>St. George's Respiratory Questionnaire-COPD</i> (SGRQ-C) Gesamtscores (angegeben als SGRQ-Scores [<i>SGRQ for COPD Patients Manual</i>]) 5. Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert des CAT-Scores Signifikanz war nur dann auf dem Niveau von $p=0,05$ für jeden sekundären Endpunkt in der Hierarchie möglich, wenn beide Vergleiche nicht adjustiert $p<0,05$ für den primären und für alle vorangehenden sekundären Endpunkte aufwiesen. Adjustierte p-Werte für sekundäre Endpunkte wurden wie folgt berechnet: Zunächst wurde eine Hochberg-Anpassung wie für den oben genannten primären Endpunkt vorgenommen. Wenn es einen größeren p-Wert für den primären oder einen vorangegangenen sekundären Endpunkt gab, wurde der adjustierte p-Wert auf diesen Wert gesetzt. <u>Modell-Kovariaten</u> Für alle exazerbationsbezogenen Endpunkte wurden die folgenden Kovariaten in die statistischen Analysemodelle aufgenommen: • Raucherstatus (aktueller vs. Nie-/Ex-Raucher) • Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr (≤ 2, 3, ≥ 4 als ordinale Variable) • Baseline-Wert der Krankheitsschwere (als % vorhergesagter FEV1 nach Bronchodilatator), gemessen beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		• Geografische Region (Europa, Osteuropa, Asien, Südamerika, Vereinigte Staaten, Rest der Welt) • log_e (Zeitdauer) als Offset-Variable für primäre Analysen Für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte wurden die folgenden Kovariaten in die statistischen Analysemodelle einbezogen: • Baseline-Wert der <i>Response</i>-Variable • Raucherstatus (aktueller vs. nie/ex-Raucher) • Geografische Region (Europa, Osteuropa, Asien, Südamerika, Vereinigte Staaten, Rest der Welt) • Interaktion zwischen Visite und Baseline-Wert sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe wurden ebenfalls in die Analysen mit gemischten Modellen mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>, MMRM) einbezogen. Primäres Zielkriterium • Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate von mittelschweren oder schweren Exazerbationen, ausgedrückt als Exazerbationsrate. Exazerbationen, die weniger als sieben Tage auseinander lagen, wurden als eine Fortsetzung derselben Exazerbation behandelt. Alle mittelschweren und schweren Exazerbationen vom Beginn der Studienbehandlung bis vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung wurden in die primäre Analyse einbezogen. Bei Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden bis zu 52 Wochen nach der Randomisierung weiterhin Exazerbationsdaten erhoben; alle für diese Patienten erhobenen Exazerbationsdaten wurden für eine <i>de facto</i> Schätzung des Behandlungseffekts ebenfalls in die Primäranalyse aufgenommen. Alle fehlenden Daten wurden als zufällig fehlende Daten (<i>Missing At Random</i>, MAR) betrachtet. • Die Analyse der Rate der mittelschweren/schweren Exazerbationen basierte auf der mITT-Population und verwendete ein verallgemeinertes lineares Modell mit einer Log-Link-Funktion und schloss die unter Wirksamkeitsanalysen genannten Kovariaten ein. • Unterstützende Analysen, bei denen nur Daten aus der Behandlung berücksichtigt wurden, lieferten Schätzungen für den <i>De-jure</i>-Schätzwert des Behandlungseffekts und wurden auf der Grundlage der mITT- und PP-Populationen durchgeführt. Bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		diesen Analysen wurde das gleiche Modell wie bei der primären Analyse verwendet. Sekundäre Zielkriterien - Die Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation wurde mit einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell und mit denselben Kovariaten wie für den primären Endpunkt analysiert. Es wurden Zusammenfassungen und Graphen der Kaplan-Meier-Schätzungen des kumulativen Anteils der Patienten mit einer mittelschweren/schweren Exazerbation im Zeitverlauf erstellt. - Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung zur Folge hatten, wurden mit denselben Methoden wie für den primären Endpunkt analysiert. Da diese Ereignisse nur selten auftreten, wurde davon ausgegangen, dass im Rahmen dieser Studie nicht genügend Patienten rekrutiert werden, um angemessen beurteilen zu können, ob Mepolizumab zu einer Verringerung dieser Ereignisse führt. Daher wurde auch eine präspezifizierte Metaanalyse der Daten auf Patientenebene aller Patienten dieser Studie und der Patienten der Studie MEA117106, mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl beim Screening oder ≥ 300 Zellen/μl in den 12 Monaten davor, durchgeführt. - Die SGRQ-C-Scores wurden vor der Analyse in SGRQ-Scores umgerechnet. Die Veränderungen des SGRQ-Gesamtscores und des CAT-Scores gegenüber dem Baseline-Wert wurden mittels MMRM analysiert, adjustiert mit den Kovariaten, die für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte festgelegt wurden. Weitere relevante Zielkriterien - Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den SGRQ-Domänen Scores, der mittleren Anzahl der Einnahme von Notfallmedikamenten pro Tag in vierwöchigen Intervallen und der Prozentsatz der Nächte ohne Aufwachen aufgrund von COPD-Symptomen wurden mittels MMRM analysiert. - Der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, der Anteil der Patienten mit einer Veränderung des FEV₁ im Vergleich zum Baseline-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		Wert ≥ 100 ml und der Anteil der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einer früheren Hospitalisierung wegen einer COPD-Exazerbation oder aus jeglichem Grund eine erneute Hospitalisierung benötigten, wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Für die Veränderung des EQ-5D-5L gegenüber dem Baseline-Wert wurden zwei Scores (<i>Utility Score</i> und EQ-VAS-Score) ausgewertet. Für den <i>Utility Score</i> wurden die im Fragebogen erfassten Gesundheitszustände in einen einzigen zusammenfassenden Index umgewandelt, indem eine Formel angewandt wurde, die im Wesentlichen den einzelnen <i>Level</i> in jeder Dimension Gewichtungen zuweist. Die Formel basierte auf der Bewertung von EQ-5D-5L-Gesundheitszuständen aus allgemeinen Bevölkerungsstichproben. Der EQ-5D-5L-Gesundheitszustand wurde in einen Gesundheitszustandswert umgewandelt, wobei der Wert für England verwendet wurde. Die EQ-5D-5L-Gesundheitszustandswerte fassen zusammen, wie gut oder schlecht die Gesundheitsprobleme auf einer Skala sind, die bei 1 (volle Gesundheit) und 0 (Zustand gleichbedeutend mit Tod) verankert ist. Relevante Sicherheitskriterien <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden mit dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) (Version 19.1) kodiert und nach <i>System Organ Class</i> (SOC) gruppiert. UEs wurden nach Häufigkeit und Prozentsatz der Patienten hinsichtlich SOC und <i>Preferred Term</i> (PT) innerhalb jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst. Separate Zusammenfassungen wurden erstellt für alle UEs, häufige UEs (d.h. UEs mit einer Häufigkeit von $\geq 3\%$ [vor der Rundung zum nächsten Prozent] in jeder Behandlungsgruppe), arzneimittelbezogene UEs, SUEs, UEs von speziellem Interesse (UESIs) und UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung oder zum Ausstieg aus der Studie führten. Separate Zusammenfassungen wurden auch für adjustierte SUEs, UEs mit Lungenentzündung und kardiovaskuläre UEs dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Post-hoc-Analysen Zusätzliche Post-hoc-Analysen, die für diese Studie durchgeführt wurden, waren:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		- Analyse der sekundären Endpunkte nach Screening-Bluteosinophilen-Kategorien (<150, ≥150 bis <300, ≥300 bis <500, ≥500 Zellen/μl) - Analyse der sekundären Endpunkte nach Screening-Bluteosinophilen-Schwellenwerten (<150, ≥150, ≥300, ≥500 Zellen/μl) - Analyse des primären Endpunkts bei Patienten mit historischen/Screening-Bluteosinophilen-Werten ≥300 Zellen/μl - Analyse der sekundären Endpunkte bei Patienten mit historischen/Screening-Bluteosinophilen-Werten ≥300 Zellen/μl - Analyse der CAT-Responder (Patienten mit Verbesserung von ≥2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert) Sensitivitätsanalysen Sensitivitätsanalysen wurden auf der Grundlage des primären Analysemodells für die mITT-Population durchgeführt, um Abweichungen von der Annahme zu bewerten, dass fehlende Daten MAR sind. <u>Imputation fehlender Daten</u> In jeder der Analysen wurden fehlende Daten für Patienten, die aus der Studie ausschieden, für den Zeitraum zwischen dem Ausscheiden aus der Studie und der Visite in Woche 52 korrigiert. Die folgenden Analysen wurden durchgeführt: <i>Jump to reference</i> (J2R): Fehlende Daten in den Mepolizumab-Studienarmen wurden unter der Annahme korrigiert, dass die erwartete Ereignisrate des Patienten sich zur Ereignisrate des Placebo-Arms verschob. <i>Off-Treatment</i> Imputation: Fehlende Daten wurden auf der Grundlage der Daten von Patienten imputiert, die nach dem Abbruch der randomisierten Behandlung weiter an der Studie teilnahmen. <i>Tipping Point</i>: Fehlende Daten wurden auf der Grundlage einer Reihe von Werten für die Rate der Exazerbationen pro Jahr nach Studienabbruch imputiert. Die zu untersuchenden Werte basierten auf Erhöhungen im Verhältnis zu den geschätzten Raten, die innerhalb jeder Gruppe unter der MAR-Annahme erzielt wurden. Die imputierten Exazerbationsraten variierten unabhängig voneinander für den Mepolizumab- und Placebo-Studienarm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		<u>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen</u> • Ausschluss von Patientendaten, bei denen die verblindete Behandlungszuweisung möglicherweise oder versehentlich den Prüfarzten oder dem Personal des Prüfzentrums bekannt wurde (z. B. unachtsamer Umgang mit der Eosinophilenzahl oder anderer Mittelwerte); es wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Protokollverletzung in der Kategorie „Studienverblindung/Entblindungsverfahren“ kategorisiert wurde, sowie weitere Patienten, die nach Durchsicht der Texte für alle Protokollverletzungen auf potenzielle Entblindungsereignisse identifiziert wurden. • Ausschluss von Patienten, die über eine Änderung des Raucherstatus während der Studie berichteten, da sich dies möglicherweise auf die Exazerbationsraten auswirken konnte. <u>Einfluss der Bluteosinophilenzahl beim Screening auf die Wirksamkeit von Mepolizumab</u> • Die Rate der mittelschweren/schweren Exazerbationen wurde für jede Stufe der Screening-Bluteosinophilenzahl auf der Grundlage eines Modells vorhergesagt, das einen Haupteffektterm für die Screening-Log_e-Bluteosinophilenzahl und einen Interaktionsterm mit der Behandlung enthielt. <u>Auswirkung anderer Screening-/Ausgangsvariablen auf die Prognose der Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen</u> • Explorative multivariate Modellierung • Zur Auswahl der Haupteffekte mit dem größten Einfluss wurden Verfahren zur Variablenauswahl, wie z. B. ein Rückwärtsselektionsansatz, verwendet. Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen wurden für das primäre Zielkriterium präspezifiziert: • Alter ○ 40 bis 65 ○ ≥65 Jahre • Geschlecht ○ Männlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		○ Weiblich • Ethnie ○ <i>African American</i>/ afrikanische Abstammung ○ Weiß ○ Asiatisch ○ Andere • Baseline <i>Body Mass Index</i> (BMI) ○ Niedrig: ≤ 20 kg/m² ○ Mittel: 21 bis ≤ 30 kg/m² ○ Hoch: > 30 kg/m² • Geografische Region ○ Europa ○ Osteuropa ○ Asien ○ Südamerika ○ Vereinigte Staaten ○ Rest der Welt • Exazerbationen im vorherigen Jahr ○ ≤ 2 Exazerbationen ○ 3 Exazerbationen ○ ≥ 4 Exazerbationen • Schwere Exazerbationen im vorherigen Jahr: ○ 0 Exazerbationen ○ ≥ 1 Exazerbationen • Screening-Kategorien für Eosinophile im Blut ○ < 150 Zellen/μl ○ ≥ 150 bis < 300 Zellen/μl ○ ≥ 300 bis < 500 Zellen/μl ○ ≥ 500 Zellen/μl • Eosinophile im Blut beim Screening ○ < 150 Zellen/μl ○ ≥ 150 Zellen/μl ○ ≥ 300 Zellen/μl ○ ≥ 500 Zellen/μl • Einschlusskriterien für Bluteosinophile ○ Historisch und Screening ○ nur Screening ○ nur historisch • Raucherstatus beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
		○ Derzeitiger Raucher ○ Nie-/Nicht-Raucher ○ Ex-Raucher • Komorbiditäten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Jede frühere oder gegenwärtige Erkrankung, die unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt • Andere Komorbiditäten: Jede frühere oder aktuelle Erkrankung, die nicht unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt • mMRC-Score beim Screening ○ <2 Punkte ○ ≥2 Punkte • Schweregrad der Atemwegseinschränkung (GOLD-Richtlinien) ○ Leicht (≥80 % der erwarteten Werte) ○ Moderat (≥50 % bis <80 % der erwarteten Werte) ○ Schwer (≥30 % bis <50 % der erwarteten Werte) ○ Sehr schwer (<30 % der erwarteten Werte)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe <i>Flow-Chart</i>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Mepolizumab 100 mg: n = 223 Mepolizumab 300 mg: n = 226 Placebo: n = 226 b) Mepolizumab 100 mg: n = 223 Mepolizumab 300 mg: n = 225 Placebo: n = 226 c) Mepolizumab 100 mg: n = 223 Mepolizumab 300 mg: n = 225 Placebo: n = 226
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe <i>Flow-Chart</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation METREO
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	• Erster gescreenter Patient (<i>First Patient Screened</i>): 24. April 2014 • Letzter Patient mit letzter Visite (<i>Last Patient Last Visit</i>, LPLV): 16. Januar 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde mit dem LPLV am 16. Januar 2017 abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

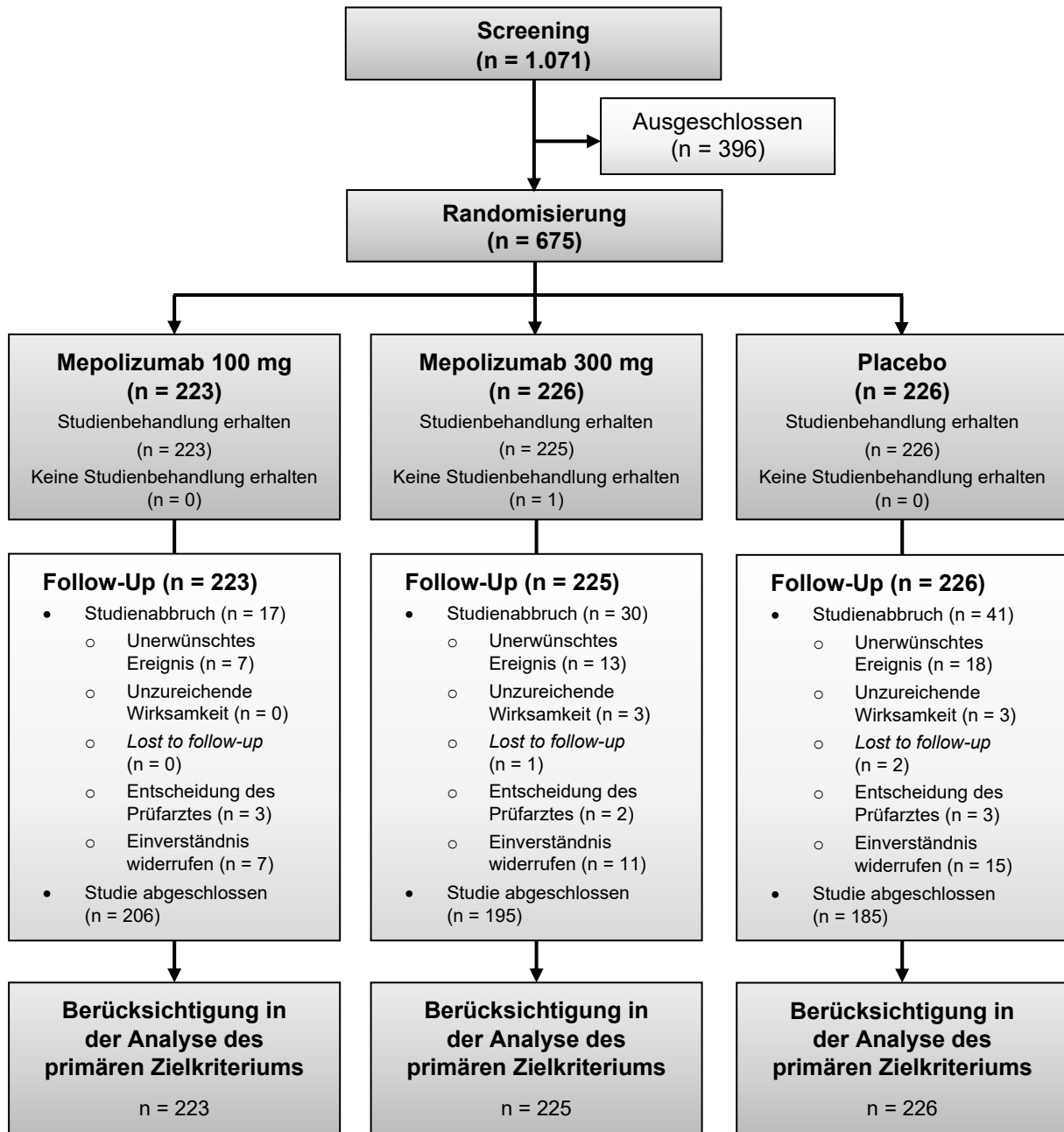


Abbildung 4-43 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie METREO

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MATINEE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie MATINEE untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist. Die Studie MATINEE war darauf ausgelegt die Wirksamkeit von Mepolizumab hinsichtlich des primären Endpunkts der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen in einer Patientenpopulation mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/μl zu zeigen. Zudem zielte die Studie darauf ab, Erkenntnisse über weitere Endpunkte wie Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern, sowie zusätzliche Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben. Hypothese: Die Studie war darauf ausgerichtet, die Überlegenheit von Mepolizumab gegenüber Placebo zu untersuchen. Der Signifikanztest wird bei einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % (einseitig 2,5 %) als statistisch signifikant angesehen. Die formale statistische Analyse prüfte die folgenden Haupthypothesen: • Null-Hypothese: Kein Unterschied zwischen den Studienarmen • Alternative Hypothese: Unterschied zwischen den Studienarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 – USA-1 (23. Mai 2019) des klinischen Studienprotokolls (<i>Clinical Study Protocol</i>, CSP) Diese Protokolländerung wurde erstellt, um eine optionale pharmakokinetische (PK) Teilstudie zur Bewertung möglicher ethnischer Unterschiede in der PK von Mepolizumab 100 mg in flüssiger Formulierung, die subkutan mit einer Sicherheitsspritze verabreicht wird,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		zwischen nicht-asiatischen Studienteilnehmern in den USA und chinesischen Studienteilnehmern in China aufzunehmen. <u>Relevante Änderungen:</u> • Hinzufügen der Information, dass eine optionale Pharmakokinetik (PK)-Teilstudie enthalten ist. • Aktualisierter Abschnitt, der das informierte Einverständnis für die PK-Teilstudie und den Zeitplan für die Entnahme von PK-Blutproben enthält • Hinzufügen der Zielkriterien und Endpunkte der PK-Teilstudie, um mögliche ethnische Unterschiede in der PK zwischen nicht-asiatischen Patienten in den USA und chinesischen Patienten in China zu untersuchen. • Hinzufügen der Information, dass eine PK-Probe bei den Visiten „Unterbrechung der Studienmedikation“ und „Studienabbruch“ entnommen wird. • Hinzufügen eines pharmakokinetischen Abschnitts zur Beschreibung der PK-Probenentnahme, der Probenanalyse und der Untersuchungsmethode • Hinzufügen der Informationen über die PK-Population • Hinzufügen der Beschreibung der PK-Datenanalyse • Hinzufügen von Albumin zu den klinisch-chemischen Untersuchungen, um klarzustellen, dass der Albumin-Test ein obligatorischer Test nur für die PK-Teilstudie ist. Amendment 2 – CHI-1 (23. Mai 2019) des CSP Diese Protokolländerung wurde erstellt, um eine optionale PK-Teilstudie zur Bewertung möglicher ethnischer Unterschiede in der PK von Mepolizumab 100 mg in flüssiger Formulierung, die subkutan mit einer Sicherheitspritze verabreicht wird, zwischen nicht-asiatischen Studienteilnehmern in den USA und chinesischen Studienteilnehmern in China aufzunehmen. <u>Relevante Änderungen:</u> • Hinzufügen der Information, dass eine optionale PK-Teilstudie enthalten ist. • Aktualisierter Abschnitt, der das informierte Einverständnis für die PK-Teilstudie und den Zeitplan für die Entnahme von PK-Blutproben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		enthält; gelöschte Zeile für die Einverständniserklärung zur Genetik; gelöschte Zeilen für die Entnahme von Biomarker- und genetischen Proben, da von chinesischen Patienten keine genetischen Proben entnommen werden. • Hinzufügen der Zielkriterien und Endpunkte der PK-Teilstudie, um mögliche ethnische Unterschiede in der PK zwischen nicht-asiatischen Patienten in den USA und chinesischen Patienten in China zu untersuchen. • Hinzufügen der Information, dass eine PK-Probe bei den Visiten „Unterbrechung der Studienmedikation“ und „Studienabbruch“ entnommen wird. • Entfernung des Textes bezüglich der Einverständniserklärung zur Genetik und der Probe, da von chinesischen Patienten keine genetischen Proben entnommen werden. • Hinzufügen des Textes zur Klarstellung, dass SUEs ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst werden. Amendment 3 – STD (18. Juli 2019) des CSP Diese Protokolländerung wurde erstellt, um Änderungen am Studiendesign vorzunehmen; Integration des Protokoll-Amendments 1-USA-1 und des Protokoll-Amendments 2-CHI-1 einschließlich einer pharmakokinetischen Teilstudie in China und den USA; Korrektur von Tippfehlern. <u>Relevante Änderungen:</u> • Die Anforderung von ≥ 300 Zellen/μl in den 12 Monaten vor der Screening-Visite 1 wurde entfernt. Aktualisierung der Anzahl der gescreenten Studienteilnehmer auf etwa 1600; Hinzufügung der Information, dass die Zahl der Studienteilnehmer nach einer Neubewertung des Stichprobenumfangs auf maximal 1000 steigen kann; Hinzufügen der Informationen über die PK-Teilstudie ausschließlich in China und den USA • Änderung der Prä-Screening-Visite zu Screening-Visite 0 • Ergänzung von Einzelheiten zum hämatologischen Test zu Screening-Visite 0 • Hinzufügen der Einverständniserklärung zur PK und geplanter PK-Probenentnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		• Entfernung der Spirometrie nach der Bronchodilatation während des Interventionszeitraums • Klarstellung, dass keine genetischen oder Biomarkerproben von chinesischen Patienten gesammelt werden. • Aktualisierung der „Schedule of Activities“ (SoA)-Fußnote • Hinzufügen der Zielkriterien und Endpunkte der PK-Teilstudie • Hinzufügen des Erfordernisses einer Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl zur Screening-Visite 0. Streichung des vorherigen Erfordernisses von ≥ 300 Zellen/μl in den 12 Monaten vor Screening-Visite 1. • Hinzufügen eines neuen Einschlusskriteriums: Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/μl basierend auf der hämatologischen Probe, die zur Screening-Visite 0 gezogen wurde. • Änderung des Referenzbereichs für das erwartete FEV1 von Quanjer auf NHANES III • Des Weiteren wurde klargestellt, dass Studienteilnehmer mit einer früheren Asthmaanamnese oder einer gleichzeitigen Asthmad Diagnose ausgeschlossen sind, unabhängig davon, ob die Erkrankung aktiv oder inaktiv ist. • Klarstellung, dass ein erneutes Screening von Studienteilnehmern nur nach schriftlicher Genehmigung des medizinischen Monitors zulässig ist. • Ergänzung, um klarzustellen, dass in China die SUEs ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst werden • Hinzufügen eines PK-Abschnitts speziell für China und die USA, in dem die Entnahme von PK-Proben, die Probenanalyse und die Untersuchungsmethode beschrieben werden. • Hinzufügen von Informationen zur PK-Population • Hinzufügen eines Abschnitts zur Beschreibung der Analyse der PK-Teilstudie • Hinzufügen von Albumin zu den klinisch-chemischen Untersuchungen, um klarzustellen, dass der Albumin-Test ein obligatorischer Test nur für die PK-Teilstudie ist. • Hinzufügen von zusätzlichen Informationen über China-spezifische Anforderungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Amendment 4 (13. September 2019) des CSP Diese Protokolländerung wurde erstellt, um Änderungen am Studiendesign vorzunehmen und einige typografische Fehler zu korrigieren. <u>Relevante Änderungen:</u> • Hinzufügen der Information, dass die Patientenpopulation der Studie auf der Grundlage der Ergebnisse der beiden zuvor abgeschlossenen COPD-Studien und der Rückmeldungen der Gesundheitsbehörden eine dokumentierte Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl im Blut in den 12 Monaten vor der Screening-Visite 0 und eine Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl im Blut zur Screening-Visite 0 aufweisen muss. Studienteilnehmer, bei denen in der Vergangenheit keine Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl im Blut dokumentiert wurde, müssen diesen Schwellenwert bei der Untersuchung im Rahmen der Screening-Visite 1 erfüllen. • Klarstellung, dass die Studienteilnehmer mindestens zwei COPD-Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden mit oder ohne Antibiotika behandelt wurden, oder eine schwere Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, in den 12 Monaten vor Screening-Visite 1 aufweisen müssen. Die Anzahl der zu screenenden Studienteilnehmer wird auf 2286 geschätzt • Die Dauer zwischen Visite 0 und Visite 1 wurde auf >14 Tage geändert, um eine wiederholte Messung der Eosinophilenzahl zu Visite 1 zu ermöglichen • Die Fußnote wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass nur bei Studienteilnehmern, die für die 12 Monate vor Screening-Visite 0 keine erhobene Eosinophilenzahl aufwiesen, zu Screening-Visite 1 eine hämatologische Probe entnommen wird. • Klarstellung, dass in Fällen, in denen mehrere Eosinophilenzahlen im Blut in der Vergangenheit ermittelt werden können, die höchste Eosinophilenzahl, die nicht mit einer COPD-Exazerbation in Zusammenhang steht, im eCRF für jeden der folgenden Zeiträume erfasst werden sollte: ≥ 1 bis <6 Monate und 6 bis 12 Monate. Um die Einschlusskriterien Nr. 2 (Abschnitt 5.1 des Protokolls) zu erfüllen, muss eine historische Messung der Eosinophilenzahl im Blut die folgenden Bedingungen erfüllen: Sie muss zwischen 12 Monaten und 1 Monat vor Visite 0 gemessen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		worden sein und sie darf nicht innerhalb von 14 Tagen nach einer COPD-Exazerbation gemessen worden sein. Wenn in einem der beiden genannten Zeiträume die einzige in der Vergangenheit dokumentierte Eosinophilenzahl im Blut mit einer COPD-Exazerbation in Verbindung steht, kann diese Eosinophilenzahl nicht für den Studieneinschluss verwendet werden, sollte aber im eCRF erfasst werden. • Klarstellung, dass zur Gewährleistung der Stabilität der Eosinophilenzahlen bei den Studienteilnehmern zwei Eosinophilenmessungen durchgeführt werden müssen. Eine in der Vergangenheit und eine zur Screening-Visite 0. Studienteilnehmer, bei denen in der Vergangenheit keine Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl dokumentiert wurde, müssen diesen Schwellenwert bei der Bewertung im Rahmen der Screening-Visite 1 erfüllen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 2: Die Studienteilnehmer mussten folgendes aufweisen: Eine Eosinophilenzahl im peripheren Blut von ≥ 300 Zellen/μl aus der zur Screening-Visite 0 entnommenen hämatologischen Probe und eine dokumentierte historische Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl in den 12 Monaten vor der Screening-Visite 0, die zwischen 12 Monaten und 1 Monat vor Visite 0 gemessen wurde und die nicht innerhalb von 14 Tagen nach einer COPD-Exazerbation gemessen wurde. Studienteilnehmer, bei denen in der Vergangenheit keine Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl im Blut dokumentiert wurde, müssen diesen Grenzwert zur Screening-Visite 1 erfüllen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 5: Zwei oder mehr mittelschwere COPD-Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär (IM), intravenös oder oral) mit oder ohne Antibiotika usw. behandelt wurden. • Hinzufügen eines neuen Einschlusskriteriums für die Randomisierung: Studienteilnehmer, deren Eosinophilenzahl im Blut in der Vergangenheit nicht das Einschlusskriterium 2 (Abschnitt 5.1) erfüllte, mussten zur Screening-Visite 1 eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl aufweisen.

		Amendment 5 (16. Oktober 2020) des CSP Diese Protokolländerung wurde erstellt, um Änderungen an der Studie nach der COVID-19-Pandemie vorzunehmen sowie die häusliche Krankenpflege zur Durchführung von Studienbeurteilungen einzuführen, Einzelheiten des primären Schätzers und Strategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen zu aktualisieren, einige Abschnitte des Protokolls klarer zu gestalten und typografische Fehler und Unstimmigkeiten zu korrigieren. <u>Relevante Änderungen:</u> • Hinzufügen eines Textes zur häuslichen Krankenpflege, um klarzustellen, dass die häusliche Krankenpflege in die Studie zur Milderung der COVID-19-Beschränkungen einbezogen wird • Aktualisierung der ungefähren Anzahl der zu screenenden Studienteilnehmer basierend auf der beobachteten Screeningausfallrate. • Aktualisierung des Zeitraums für Visite 0 und Visite 1 • Aktualisierung des SoA, Entfernung von Studientag und Studienwoche • Aktualisierung der Anzahl an Tagen zwischen Visite 0 und Visite 1 • Aktualisierung der Anamnese zur Aufnahme von Hepatitis B und C und COVID-19 • Entfernung der Hepatitis-B- und -C-Tests aus dem SoA • Entfernung der Erfassung von genutzten Notfallmedikamenten • Einschlusskriterium Nr. 5: Hinzufügen eines Hinweises in Bezug auf COVID-19 und COPD Exazerbationen • Ausschlusskriterium Nr. 7: Hinzufügen eines Hinweises zur Klarstellung, dass in Fällen, in denen ein einzelnes EKG beim Screening ein verlängertes QTcF-Intervall zeigt, zwei weitere EKG-Messungen durchgeführt werden sollten, wobei der Durchschnitt der dreifachen QTcF-Messungen zur Bestimmung der Eignung herangezogen wird • Ausschlusskriterium Nr. 14: Streichung von „(wie der Nachweis von Hepatitis B Oberflächenantigenen [HbsAG] oder eines positiven Hepatitis C-Antikörpertests) • Hinzufügen eines neuen Ausschlusskriteriums (Nr. 24) hinsichtlich COVID-19 • Hinzufügen eines neuen Randomisierungs-Ausschlusskriteriums im Zusammenhang mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		COVID-19: Programm zur pulmonalen Rehabilitation: Teilnahme an der Akutphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms innerhalb von 4 Wochen vor Screening-Visite 1. Studienteilnehmer, die sich in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms befinden, sind nicht ausgeschlossen. • Aktualisierung zur Klarstellung der Informationen, die zur Screening-Visite 0 und Screening-Visite 1 erhoben werden. • Ergänzung zur Klarstellung, dass sofern es möglich ist, Studienbeurteilungen und Studieninterventionen mittels häuslicher Gesundheitsversorgung durchgeführt werden können. • BIPAP wurde als zulässige Therapie hinzugefügt. Monoklonale Antikörper wurden entfernt, um sie mit dem Ausschlusskriterium Nr. 18 in Einklang zu bringen. • Klarstellung, dass morgendliche COPD-Medikamente bei allen Visiten, bei denen eine Spirometrie durchgeführt wird, nicht eingenommen werden sollten. • Klarstellung, dass monoklonale Antikörper und dauerhaft eingenommene orale Kortikosteroide zur Nicht-COPD Behandlung nicht zulässig sind. • Der folgende Satz wurde gestrichen: Falls die DNA-Extraktion fehlschlägt, kann vom Studienteilnehmer eine genetische Ersatzblutprobe verlangt werden. Für die Entnahme einer Ersatzprobe ist eine unterzeichnete Einverständniserklärung erforderlich. • Aktualisierte Angaben zum primären Schätzer • Aktualisierte Angaben zu den Attributen des primären Schätzers sowie zu interkurrenten Ereignissen und Strategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen. • Das Hepatitis-B-Oberflächenantigen wurde gestrichen, da es nicht mehr geeignet ist. • Hinzufügen des Anhangs 10: COVID-19-Maßnahmen, um über die häusliche Krankenpflege während der COVID-19-Pandemie zu informieren. Hinzufügen von Tabelle 4, um klarzustellen, welche Untersuchungen im Rahmen der häuslichen Krankenpflege durchgeführt werden können. Amendment 6 (06. Dezember 2021) des CSP Nicht-pharmazeutische Maßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von COVID-19 (z. B. Masken, Lockdowns, körperlicher Abstand) führten zu einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Verringerung der Rate von Exazerbationen bei Patienten mit COPD. Da das primäre Studienergebnis sowie die Einschlusskriterien auf der Exazerbationsrate beruhten, hatte der beobachtete Rückgang der Exazerbationen Auswirkungen auf (i) die Erhebung von Exazerbationsdaten bei den eingeschlossenen Patienten und (ii) die Rekrutierung von Patienten für die Studie. Aufgrund der Annahme, dass die Exazerbationsrate nach der Aufhebung der nicht-pharmazeutischen Maßnahmen schrittweise auf das Niveau vor COVID-19 zurückgehen würde, wurde die zulässige Behandlungsdauer auf über 52 Wochen und bis zu 104 Wochen verlängert, um die Möglichkeit der Erhebung von Exazerbationsdaten zu verbessern. Um die Auswirkungen einer niedrigeren Exazerbationsrate als erwartet weiter zu reduzieren und eine ausreichende Power der Studie zu ermöglichen, wurde eine Erweiterung der Studienpopulation auf bis zu 1400 Patienten erlaubt, falls dies auf der Grundlage zukünftiger verblindeter Neubewertungen der Stichprobengröße gerechtfertigt sein sollte. <u>Relevante Änderungen:</u> • Aktualisierung der Anzahl an randomisierten Studienteilnehmern auf bis zu 1400 Patienten (ungefähr 700 Patienten pro Behandlungsgruppe), um eine ausreichende Studienpower zu gewährleisten. • Aktualisierung der Behandlungsdauer, um die Verlängerung der Behandlungsdauer über 52 Wochen hinaus auf bis zu 104 Wochen widerzuspiegeln, da das Studiendesign geändert wurde (Begründung siehe oben). • Ein zusätzliches Randomisierungs-Ausschlusskriterium wurde in Bezug auf das 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) hinzugefügt (#6), damit Studienteilnehmer mit einem verlängerten QT-Intervall zur zweiten Visite nicht in die Studie randomisiert werden. • Ergänzung einer Erklärung, dass die Studienteilnehmer eine optimierte COPD-Erhaltungstherapie zusätzlich zum Prüfpräparat während der Studie erhalten. • Ergänzung einer Erklärung, dass die Sicherheitsbewertung (Vitalzeichen, Laborparameter) im zweiten Studienjahr gegenüber dem ersten Studienjahr in größeren Abständen durchgeführt wird, da das Sicherheitsprofil von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Mepolizumab gemäß der Prüfarzt-Broschüre eine geringer frequentierte Bewertung der Sicherheitsmaßnahmen nach dem ersten Behandlungsjahr rechtfertigt. Änderungen geplanter Analysen gemäß statistischem Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>, SAP): - Die Definition der erweiterten Behandlungspopulation bis zu Woche 104 wurde aktualisiert, um alle Patienten einzuschließen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Population für ausgewählte Zusammenfassungen zu Studienpopulation und Sicherheit, nicht für Zusammenfassungen zur Wirksamkeit) - Änderung der Darstellung der Sicherheitsdaten, sodass alle Daten bis zu Woche 104 angezeigt wurden. Daten für Patienten, die nur bis zu Woche 52 teilgenommen haben, und für Patienten der erweiterten Behandlungspopulation bis zu Woche 104 werden gesondert zusammengefasst. - Änderung der Subgruppendefinitionen: Schwellenwerte für Eosinophile beim Screening wurden entfernt, Kategorien für Eosinophile beim Screening wurden hinzugefügt; Alter <40 wurde als Subgruppe ergänzt. - Subgruppenanalysen wurden aktualisiert, um zusätzliche Analysen für sekundäre und andere Endpunkte sowie <i>Shrinking</i> für den primären Endpunkt einzubeziehen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<i>Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt waren.</i> Einschlusskriterien: <u>Alter</u> - Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Screening-Visite 1 ≥ 40 Jahre alt sein. <u>Bluteosinophile</u> - Die Patienten mussten eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/μl in der hämatologischen Probe zum Zeitpunkt der Screening-Visite 0 aufweisen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		UND eine dokumentierte Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl in den vorangegangenen 12 Monaten vor der Screening-Visite 0 aufweisen, wobei folgende Kriterien erfüllt sein mussten: die Bestimmung erfolgte zwischen 12 Monaten und 1 Monat vor der Screening-Visite 0 und durfte nicht innerhalb von 14 Tagen einer COPD-Exazerbation gemessen worden sein. Patienten, bei denen in der Vergangenheit keine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/μl dokumentiert wurde, mussten diesen Schwellenwert bei der Bestimmung im Rahmen der Screening-Visite 1 erfüllen, um an der Randomisierungs-Visite 2 teilnehmen zu dürfen. <u>Art der Patienten- und Krankheitscharakteristika</u> 3. COPD-Diagnose: Patienten mit einer dokumentierten medizinischen Vorgeschichte der COPD von mindestens einem Jahr gemäß der Definition der <i>American Thoracic Society</i> (ATS)/ <i>European Respiratory Society</i> (ERS) 4. Schweregrad der COPD: Die Patienten mussten die folgenden Merkmale aufweisen: ○ Ein gemessenes forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1, Synonym: Einsekundenkapazität)/ forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>, FVC)-Verhältnis von $< 0,70$ vor und nach dem Einsatz von Salbutamol bei der Screening-Visite 1 zur Bestätigung der Diagnose COPD ○ Ein gemessenes FEV_1 zwischen > 20 % und ≤ 80 % der erwarteten Normalwerte bei der Screening-Visite 1 nach dem Einsatz von Salbutamol, berechnet unter Verwendung der NHANES-III-Referenzgleichungen 5. Dokumentierte medizinische Vorgeschichte von Exazerbationen: Die Studienteilnehmer mussten in den letzten 12 Monaten vor der Screening-Visite 1 eine gut dokumentierte medizinische Vorgeschichte (z. B. Überprüfung der Krankenakte) vorweisen können: ○ Zwei oder mehr mittelschwere COPD-Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) mit oder ohne Antibiotika behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		ODER ○ Mindestens eine schwere COPD-Exazerbation, die eine Hospitalisierung erforderte <i>Hinweis:</i> Mindestens eine Exazerbation musste aufgetreten sein, während der Studienteilnehmer eine inhalative Dreifachtherapie (Inhalative Kortikosteroide [<i>Inhaled Corticosteroids</i>, ICS] plus Lang-wirksame Beta-2-Agonisten [<i>Long-acting Beta-2-Agonists</i>, LABA] plus Lang-wirksame Muskarinantagonisten [<i>Long-acting Muscarinic Antagonists</i>, LAMA]) einnahm, es sei denn, es lag eine dokumentierte Unverträglichkeit oder ein Sicherheitsrisiko für einen der beiden lang wirksamen Bronchodilatoren vor. Wenn eine Unverträglichkeit dokumentiert wurde, konnte nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor ICS plus LABA oder ICS plus LAMA eingesetzt werden. <i>Hinweis:</i> COPD-Exazerbationen im Zusammenhang mit einer im Labor bestätigten COVID-19-Infektion durften nicht als COPD-Exazerbationen für den Studieneinschluss gezählt werden. 6. Begleitende COPD-Therapie: Die Studienteilnehmer mussten in den letzten 12 Monaten vor der Screening-Visite 1 einen gut dokumentierten Bedarf für eine optimierte Erhaltungstherapie haben, die ICS plus zwei weitere COPD-Medikamente umfasste (d. h. ICS-basierte Dreifachtherapie), und die folgenden Kriterien erfüllen: ○ Unmittelbar vor der Screening-Visite 1 mindestens 3 Monate Anwendung eines <i>a)</i> inhalativen Kortikosteroids in einer Dosis von ≥ 500 µg/Tag Fluticasonpropionat-Äquivalenten plus <i>b)</i> LABA und <i>c)</i> LAMA, außer es wurden Sicherheits- oder Unverträglichkeitsbedenken im Zusammenhang mit LABA oder LAMA dokumentiert. ○ Für Studienteilnehmer, die nicht während der gesamten 12 Monate vor der Screening-Visite 1 kontinuierlich ICS plus LABA plus LAMA erhielten, war die Anwendung der folgenden Medikamente erlaubt (jedoch nicht in den 3 Monaten unmittelbar vor der Screening-Visite 1):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		a. Inhalatives Kortikosteroid in einer Dosis $\geq 500 \mu\text{g/Tag}$ Fluticasonpropionat-Äquivalenten PLUS b. Inhalierte LABA oder inhalierte LAMA UND c. Phosphodiesterase-4-Hemmer, Methylxanthine oder geplante tägliche Einnahme von kurz wirksamen Beta2-Agonisten (<i>Short-acting beta2-agonist</i>, SABA) und/oder kurz wirksamen Muscarin-Antagonisten (<i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i>, SAMA). <i>Hinweis:</i> Sofern eine Unverträglichkeit oder ein Sicherheitsrisiko für LAMA oder LABA dokumentiert wurde, war eine inhalative duale Erhaltungstherapie auf Basis von ICS, entweder ICS plus LABA oder ICS plus LAMA, in den 12 Monaten vor der Screening-Visite 1 und während der klinischen Studie zulässig, wobei dies mit dem medizinischen Monitor besprochen werden musste. <i>Hinweis:</i> Die Studienteilnehmer mussten einverstanden sein, während der gesamten Dauer der Studie eine optimierte COPD-Erhaltungstherapie zu erhalten. 7. Raucherstatus: Aktive oder ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren in der Anamnese bei der Screening-Visite 1 [Anzahl der Packungsjahre = (Anzahl der Zigaretten pro Tag/20) x Anzahl der gerauchten Jahre (z. B. 20 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre oder 10 Zigaretten pro Tag über 20 Jahre)]. Ehemalige Raucher waren definiert als diejenigen, die mindestens 6 Monate vor der Screening-Visite 1 mit dem Rauchen aufgehört haben. <i>Hinweis:</i> Der Konsum von Pfeifentabak und/oder Zigarren kann nicht zur Berechnung der Packungsjahre herangezogen werden. <u>Geschlecht</u> 8. Männlich oder weiblich: Die Verwendung von Verhütungsmitteln für Frauen sollten mit den lokalen Vorschriften über die Methoden der Empfängnisverhütung für Teilnehmer an klinischen Studien in Einklang stehen. <i>Studienteilnehmerinnen:</i> Eine Studienteilnehmerin war teilnahmeberechtigt,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		solange sie nicht schwanger war oder stillte und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt war: ○ Nicht im gebärfähigen Alter - ODER ○ Im gebärfähigen Alter und Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode mit einer Versagensquote von <1 % während des Interventionszeitraums und mindestens 16 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. Der leitende Prüfarzt sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode in Bezug auf die erste Dosis des Prüfpräparats bewerten. Eine Frau im gebärfähigen Alter musste innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis des Prüfpräparats einen negativen hochempfindlichen Schwangerschaftsurintest vorweisen. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden konnte (z. B. bei einem unklaren Ergebnis), war ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. Die Studienteilnehmerin musste bei einem positiven Ergebnis des Serumschwangerschaftstests von der Teilnahme ausgeschlossen werden. Der Prüfarzt war für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen Aktivitäten verantwortlich, um das Risiko der Aufnahme einer Frau mit einer frühen unerkannten Schwangerschaft zu verringern. <u>Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF)</u> 9. Die Studienteilnehmer mussten in der Lage gewesen sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, welche die in der ICF und im CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltete. <u>Andere Einschlusskriterien</u> 10. Französische Studienteilnehmer: In Frankreich war ein Studienteilnehmer nur dann für den Studieneinschluss geeignet, wenn dieser entweder einer Sozialversicherungskategorie angehörte oder entsprechende Leistungen bezog.

		Ausschlusskriterien: <u>Medizinische Voraussetzungen</u> 1. Asthma: Studienteilnehmer mit Asthma in der medizinischen Vorgeschichte oder einer gleichzeitigen Asthmad Diagnose wurden ausgeschlossen, unabhängig davon, ob die Krankheit aktiv oder inaktiv war. 2. Andere Erkrankungen der Atemwege: Der Prüfarzt musste beurteilen, dass COPD die Hauptdiagnose ist, die für die klinischen Manifestationen der Lungenerkrankung verantwortlich ist. Studienteilnehmer mit α1-Antitrypsin-Mangel als Ursache der COPD wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer mit aktiver Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasie, Sarkoidose, Lungenfibrose, primärer pulmonaler Hypertonie, interstitiellen Lungenerkrankungen oder anderen aktiven Lungenerkrankungen. 3. COPD-Stabilität: Studienteilnehmer mit einer Lungenentzündung, einer COPD-Exazerbation oder einer Infektion der unteren Atemwege innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Screening-Visite 1. 4. Lungenresektion: Studienteilnehmer, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate vor der Screening-Visite 1 eine Operation zur Lungenvolumenreduktion durchgeführt wurde. 5. Pulmonales Rehabilitationsprogramm: Teilnahme an der Akutphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms innerhalb von 4 Wochen vor der Screening-Visite 1. Studienteilnehmer, die sich in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms befanden, wurden nicht ausgeschlossen. 6. Sauerstoff: Studienteilnehmer mit einer Sauerstoff-Behandlung von mehr als 2 l/min in Ruhe über 24 Stunden. Studienteilnehmer, die eine Sauerstoff-Behandlung erhielten, sollten während des Einatmens von zusätzlichem Sauerstoff eine Oxyhämoglobinsättigung von mindestens 89 % aufweisen. 7. 12-Kanal-EKG bei Screening-Visite 1: Studienteilnehmer mit einem QT-Intervall aus dem bei der Screening-Visite 1 durchgeführten EKG, korrigiert mit der Fridericia-Formel (QTcF) >450 ms (oder QTcF >480 ms bei Studienteilnehmern mit Schenkelblock).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		○ QTcF ist das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall nach der Formel von Fridericia, die für diese Studie ausgewählt wurde. Es wurde entweder maschinell abgelesen oder manuell bestimmt, sofern ein maschinelles Auslesen nicht möglich war. Diese spezifische Formel musste verwendet werden, um die Eignung und den Abbruch für einen einzelnen Studienteilnehmer zu bestimmen. ○ Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn ein abnormaler EKG-Befund aus dem 12-Kanal-EKG, das bei der Screening-Visite 1 durchgeführt wurde, als klinisch signifikant angesehen wurde und nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme während der Studie beeinträchtigt hätte. <i>Hinweis:</i> Wenn ein einzelnes EKG ein verlängertes QTcF-Intervall zeigte, sollten zwei weitere EKGs im Abstand von mindestens 2 Minuten über einen kurzen Zeitraum (z. B. 5 – 10 Minuten) gemessen werden. Für die Bestimmung der Eignung sollte der Durchschnitt der dreifachen QTcF-Messungen verwendet werden. 8. Instabile oder lebensbedrohliche Herzerkrankung: Studienteilnehmer mit einer der folgenden Erkrankungen wurden ausgeschlossen: ○ Myokardinfarkt oder instabile Angina in den 6 Monaten vor der Screening-Visite 1 ○ Instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die in den 3 Monaten vor der Screening-Visite 1 eine Intervention erforderten ○ Herzinsuffizienz gemäß der <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Klasse IV 9. Andere Erkrankungen/Abnormalitäten: Studienteilnehmer mit (historischen oder) aktuellen Nachweis klinisch signifikanter, neurologischer, psychiatrischer, renaler, hepatischer, immunologischer, endokriner (einschließlich unkontrolliertem Diabetes Mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen) oder hämatologischer Anomalien, die unkontrolliert sind. Als signifikant galt jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Studienteilnehmers durch die Teilnahme an der Studie gefährdet oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		beeinträchtigt hätte, sollte sich die Erkrankung/der Zustand während der Studie verschlimmern. 10. Eosinophile Erkrankung: Studienteilnehmer mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie z. B. hypereosinophile Syndrome, einschließlich der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, auch bekannt als Churg-Strauss- Syndrom) oder eosinophile Ösophagitis. 11. Parasitäre Infektion: Studienteilnehmer mit einem bekannten, vorbestehenden Parasitenbefall innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite 1. 12. Maligne Erkrankung: Eine aktuelle maligne Erkrankung oder eine Krebserkrankung in der medizinischen Vorgeschichte, die weniger als 12 Monate vor der Screening-Visite 1 in Remission war (Studienteilnehmer, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut oder des Gebärmutterhalses hatten, das zur Heilung reseziert wurde, wurden nicht ausgeschlossen). <i>Hinweis für Südkorea:</i> Koreanische Studienteilnehmer mit einer Diagnose einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor der Screening-Visite 1 wurden ausgeschlossen. 13. Immunschwäche: Eine bekannte Immunschwäche (z. B. Humanes Immundefizienz-Virus, HIV), die nicht auf die Einnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung der COPD zurückzuführen war. 14. Lebererkrankung: Zirrhose oder aktuelle instabile Lebererkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert durch das Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltender Gelbsucht. Eine stabile, nicht zirrhotische chronische Lebererkrankung (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische, stabile Hepatitis B oder C) war zulässig, wenn der Studienteilnehmer ansonsten die Einschlusskriterien erfüllte. <u>Vorherige/begleitende Therapie</u> 15. Frühere Mepolizumab-Studien: Studienteilnehmer, die in früheren Mepolizumab-Studien ein Prüfpräparat erhalten haben, wurden ausgeschlossen. 16. Monoklonale Antikörper: Studienteilnehmer, die innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Screening-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Visite 1 einen monoklonalen Antikörper erhalten haben. 17. Prüfpräparate: Studienteilnehmer, die ein Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite 1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats erhalten haben, je nachdem, welcher Zeitraum länger war (dies galt auch für Versuchsformulierungen eines vermarkteten Produkts). 18. Orale Kortikosteroide: Studienteilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite 1 orale Kortikosteroide zur Kurzzeitanwendung erhielten. <u>Andere Ausschlusskriterien</u> 19. Überempfindlichkeit: Studienteilnehmer mit einer bekannten Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber eines der Prüfpräparate oder dessen Bestandteile oder mit einer Medikamenten- oder anderen Allergie, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors die Teilnahme an der Studie kontraindiziert, oder mit einer Unverträglichkeit gegenüber einem anderen monoklonalen Antikörper oder einem Biologikum, einschließlich Anaphylaxie in der medizinischen Vorgeschichte gegenüber einem anderen Biologikum. 20. Non-Compliance: Studienteilnehmer, bei denen das Risiko einer Non-Compliance bestand oder die nicht in der Lage waren, die Studienverfahren einzuhalten. Jede Art von Gebrechen, Behinderung oder geografischer Lage, welche die Einhaltung der geplanten Visiten eingeschränkt hätte. 21. Fragliche Gültigkeit der Einwilligung: Studienteilnehmer mit Bedingungen, welche die Gültigkeit der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie einschränkte, z. B. unkontrollierte psychiatrische Erkrankungen oder intellektuelle Defizite. 22. Drogen- oder Alkoholmissbrauch: Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor der ersten Screening-Visite 1. 23. Zugehörigkeit zum Prüfzentrum: Prüfarzt, Assistent, Studienkoordinator, Angestellter eines teilnehmenden Prüfarztes oder Prüfzentrums oder ein unmittelbarer Familienangehöriger der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		vorgenannten Personen, die in der Studie involviert sind. 24. COVID-19: a) Studienteilnehmer, die eine aktuelle aktive COVID-19-Infektion hatten, die entweder im Labor bestätigt wurde oder nach der medizinischen Beurteilung des Prüfarztes. <i>Hinweis:</i> Studienteilnehmer, die eine bestätigte oder vermutete COVID-19-Infektion hatten, konnten 4 Wochen oder mehr nach Abklingen der COVID-19-Infektion und nur nach schriftlicher Genehmigung durch den medizinischen Monitor erneut für das Screening untersucht werden. b) Studienteilnehmer, von denen bekannt war, dass sie innerhalb der letzten 14 Tage Kontakt zu aktiven COVID-19-positiven Personen hatten. <i>Hinweis:</i> Die Studienteilnehmer konnten 14 Tage oder mehr nach dem Kontakt erneut für das Screening untersucht werden, wobei sie in dieser Zeit symptomfrei gewesen sein sollten, und nur nach schriftlicher Genehmigung durch den medizinischen Monitor. Einschlusskriterien für die Randomisierung: 1. Eosinophilenzahl im Blut: Patienten, deren Eosinophilenzahl im Blut in der Vergangenheit nicht das Einschlusskriterium 2 (siehe oben) erfüllte, mussten zur Screening-Visite 1 eine Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μl im Blut aufweisen. 2. Elektronisches Tagebuch – Compliance: Die Compliance hinsichtlich des Ausfüllens des elektronischen Tagebuchs war definiert als Beantwortung aller Fragen an 5 oder mehr Tagen der 7 Tage unmittelbar vor Visite 2. Ausschlusskriterien für die Randomisierung 1. COPD-Stabilität: Patienten, die während der Run-In-Phase eine Lungenentzündung, eine Exazerbation oder eine Infektion der unteren Atemwege hatten. <i>Hinweis:</i> Die Patienten konnten 4 Wochen nach Abklingen ihrer Exazerbation erneut gescreent werden, jedoch nur nach schriftlicher Genehmigung durch den medizinischen Monitor der Studie. 2. Laboranomalien: Nachweis klinisch signifikanter Anomalien im hämatologischen oder biochemischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Screening zu Visite 1 nach Einschätzung des Prüfarztes. 3. Leberfunktionstest: Patienten, die auf Grundlage der Ergebnisse einer zur Screening-Visite 1 entnommenen Probe die folgenden Kriterien erfüllten: ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) >2x der oberen Grenze der Norm (<i>Upper limit of normal</i>, ULN) ○ Bilirubin >1,5xULN (isoliertes Bilirubin >1,5xULN war akzeptabel, wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin <35% betrug) ○ Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltender Gelbsucht. Hinweis: Eine stabile, nicht zirrhotische chronische Lebererkrankung (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische, stabile Hepatitis B oder C) war zulässig, wenn der Patient ansonsten die Aufnahmekriterien erfüllte. 4. Schwangerschaft: Patientinnen, die schwanger waren oder stillten. Patientinnen sollten nicht randomisiert werden, wenn sie planten, während der Studienteilnahme schwanger zu werden. 5. COVID-19: a) Patienten, die während der Run-in-Phase eine aktive COVID-19-Infektion hatten, die entweder im Labor bestätigt wurde oder nach dem medizinischen Urteil des Prüfarztes. Hinweis: Die Patienten konnten 4 Wochen nach Abklingen ihrer Exazerbation erneut untersucht werden, jedoch nur nach schriftlicher Genehmigung durch den medizinischen Monitor der Studie. b) Patienten, von denen bekannt war, dass sie innerhalb der letzten 14 Tage Kontakt zu aktiven COVID-19-positiven Personen hatten. Hinweis: Die Patienten konnten 14 Tage oder mehr nach dem Kontakt erneut untersucht werden, wobei der Patient in dieser Zeit symptomfrei bleiben sollte, und nur nach schriftlicher Genehmigung durch den medizinischen Monitors der Studie. 6. 12-Kanal-EKG: Patienten mit einem QT-Intervall aus dem zu Visite 2 durchgeführten EKG, korrigiert mit der Fridericia-Formel (QTcF) >450 ms (oder QTcF >480 ms bei Patienten mit Schenkelblock).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Hinweis: Wenn ein einzelnes EKG ein verlängertes QTcF-Intervall zeigte, sollten zwei weitere EKGs im Abstand von mindestens 2 Minuten über einen kurzen Aufzeichnungszeitraum (z. B. 5–10 min) gemessen werden. Der Durchschnitt der dreifachen QTcF-Messungen sollte verwendet werden, um die Eignung für die Randomisierung zu bestimmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie war GlaxoSmithKline Research & Development Limited. Es wurden 806 Studienteilnehmer aus 208 Prüfzentren in 25 Ländern weltweit randomisiert. (<u>Europa</u>: 259 Studienteilnehmer, davon 6 Studienteilnehmer aus Belgien, 21 Studienteilnehmer aus Dänemark, 16 Studienteilnehmer aus Frankreich, 116 Studienteilnehmer aus Deutschland, 10 Studienteilnehmer aus Griechenland, 2 Studienteilnehmer aus Irland, 5 Studienteilnehmer aus Italien, 14 Studienteilnehmer aus den Niederlanden, 44 Studienteilnehmer aus Spanien, 2 Studienteilnehmer aus Schweden und 23 Studienteilnehmer aus dem Vereinigten Königreich; <u>Osteuropa</u>: 122 Studienteilnehmer, davon 38 Studienteilnehmer aus Ungarn und 84 Studienteilnehmer aus Polen; <u>Asien</u>: 67 Studienteilnehmer, davon 56 Studienteilnehmer aus China, 10 Studienteilnehmer aus Südkorea und 1 Studienteilnehmer aus Taiwan; <u>Südamerika</u>: 166 Studienteilnehmer, davon 151 Studienteilnehmer aus Argentinien, 8 Studienteilnehmer aus Brasilien und 7 Studienteilnehmer aus Mexiko; <u>Nordamerika</u>: 102 Studienteilnehmer, davon 17 Studienteilnehmer aus Kanada und 85 Studienteilnehmer aus den Vereinigten Staaten; <u>Rest der Welt</u>: 90 Studienteilnehmer, davon 6 Studienteilnehmer aus Australien, 44 Studienteilnehmer aus Indien, 39 Studienteilnehmer aus Israel und 1 Studienteilnehmer aus Neuseeland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Mepolizumab Die Studienteilnehmer erhielten 100 mg Mepolizumab subkutan (s. c.) alle 4 Wochen (Q4W) in Form einer Fertigspritze zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie. Placebo Die Studienteilnehmer erhielten Placebo s. c. Q4W (identische Trägerlösung zu Mepolizumab) in Form

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		einer Fertigspritze zusammen mit einer optimierten Erhaltungstherapie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium - Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen: - Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als klinisch signifikante Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen/ systemischen Corticosteroiden und/oder Antibiotika erforderten. - Schwere Exazerbationen wurden definiert als klinisch signifikante Exazerbationen, die eine stationäre Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderten oder zum Tode führten. Sekundäre Zielkriterien - Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation - Anteil der Responder beim <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) (≥ 2 Einheiten Reduktion des CAT-Scores gegenüber dem Baseline-Wert) in Woche 52 - Anteil der Responder beim <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) (gemessen mit dem <i>St. George's Respiratory Questionnaire for COPD</i> [SGRQ-C], definiert als ≥ 4 Punkte Reduktion des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Baseline-Wert) in Woche 52 - Anteil der Responder beim <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> (E-RS: COPD) (≥ 2 Einheiten Reduktion des E-RS: COPD-Gesamtscores gegenüber dem Baseline-Wert) in Woche 52 - Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern Weitere relevante Zielkriterien - Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert - Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen - Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation Relevante Sicherheitskriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs)/schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) einschließlich systemischer Reaktionen • Inzidenz der adjudizierten SUE-Meldungen und schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>, MACE) (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall) • Mortalität (alle Ursachen, einschließlich respiratorischer und kardiovaskulärer Todesursachen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Daten der Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) zu Exazerbationen wurde die annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen im Placebo-Studienarm unter der Voraussetzung einer negativen binomialen Verteilung auf 1,7 geschätzt. Ausgehend von einer Verringerung der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen um 23 % durch die Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s. c. im Vergleich zu Placebo wurde berechnet, dass 400 Studienteilnehmer pro Studienarm (insgesamt 800 Studienteilnehmer) erforderlich sind, um mit einer <i>Power</i> von 90 % eine statistisch signifikante Verringerung mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 % festzustellen. Der kleinste beobachtete Effekt, der voraussichtlich zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mepolizumab im Vergleich zu Placebo führt, beträgt 15 %. Um dem Verlust von Daten über Patientenjahre von Studienteilnehmer Rechnung zu tragen, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden und keine Daten mehr liefern (während oder nach der Behandlung), umfasste die Stichprobengröße zusätzliche 44 Patienten als Ausgleich für fehlende Daten von etwa 5,5 % der Patientenjahre, was dem Umfang der fehlenden Daten in der Studie METREO (MEA117113) entspricht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen präspezifiziert oder durchgeführt. GSK oder seine Vertreter behielten sich das Recht vor, Prüfstellen zu schließen oder die Studie jederzeit aus beliebigen Gründen nach alleinigem Ermessen von GSK zu beenden. Gründe für die vorzeitige Schließung von Prüfstellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		durch den Sponsor oder den Prüfarzt konnten unter anderem sein: • Nichteinhaltung des Prüfplans, der Anforderungen des <i>Institutional Review Boards</i> (IRB)/der unabhängigen Ethik-Kommission (<i>Independent Ethics Committee</i>, IEC) oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, der Verfahren des Sponsors oder der <i>Good Clinical Practice</i> (GCP)-Richtlinien durch den Prüfarzt • Unzureichende Rekrutierung von Patienten durch den Prüfarzt • Abbruch der weiteren Entwicklung des Prüfpräparats
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Studienteilnehmer zu den Studienarmen erfolgte über ein Randomisierungsschema unter Nutzung eines interaktiven Webdialogsystems (<i>Interactive Web Response System</i>, IWRS). Das Randomisierungsschema wurde von einer validierten Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Land wurde ein separates Randomisierungsschema erstellt.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 einem der beiden Studienarme (Mepolizumab oder Placebo) zugeteilt. Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Studienarmen war weder für die Studienteilnehmer noch für die Prüfarzte und das Studienpersonal einsehbar. Studienteilnehmern, die ihr Einverständnis gegeben haben, wurde über das IWRS eine einmalige Studienteilnehmer-Identifikationsnummer für die gesamte Studiendauer zugewiesen. Diese einmalige Studienteilnehmer-Identifikationsnummer wurde zur Identifikation des individuellen Studienteilnehmers während der gesamten Studie genutzt und wurde keinem anderen Studienteilnehmer zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Studienarmen erfolgte über ein Randomisierungsschema unter Nutzung eines IWRS. Das Randomisierungsschema wurde von einer validierten Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Land wurde ein separates Randomisierungsschema erstellt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	A) Ja B) Ja C) Ja Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Prüfarzte hatten ausschließlich in medizinischen Notfallsituationen die Möglichkeit, Einsicht in die Zuteilung eines Studienteilnehmer zu den Studienarmen zu erhalten. In diesem Fall musste der Sponsor informiert werden und eine Dokumentation erfolgen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurden in gleich aussehenden vorgefüllten Sicherheitsspritzen zur Verfügung gestellt. Mepolizumab und Placebo waren nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen Die wichtigsten Analysepopulationen umfassten: • <i>All Subjects Enrolled</i> (ASE)-Population: ○ Alle Studienteilnehmer, für die ein Eintrag in der Studiendatenbank existiert • <i>Modified Intention-to-Treat</i> (mITT)-Population: ○ Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben ○ Analyse gemäß Randomisierung in die Studienarme • mITT2-Population: ○ Alle Studienteilnehmer der mITT-Population ohne Asthma-Diagnose (medizinische Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose) ○ Analyse gemäß Randomisierung in die Studienarme • <i>Safety</i>-Population: ○ Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben ○ Analyse gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung für mehr als 50 % der Verabreichungen • <i>Per-Protocol</i> (PP)-Population: ○ Alle Studienteilnehmer der mITT-Population, die nicht als Protokollverletzer identifiziert wurden (in Bezug auf Kriterien, bei denen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		davon ausgegangen wurde, dass sie sich auf den primären Wirksamkeitsendpunkt auswirken). ○ Die Entscheidung einen Studienteilnehmer von der Per-Protocol-Population ausschließen erfolgte vor der Entblindung der Behandlungscodes. • <i>Extended Treatment Population</i>: ○ Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der verlängerten Behandlungsperiode über Woche 52 hinaus gegeben haben ○ Die Patienten sind mit variabler Dauer bis zu Woche 104 eingeschlossen Allgemeine Grundsätze Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf der mITT/mITT2-Population. Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Sofern verfügbar, wurden die Daten bis Woche 104 zusammengefasst. Sofern angegeben, wurden zusätzliche Informationen für die Patienten der <i>Extended Treatment</i> Population separat dargestellt. Bei dem Großteil der visitenbasierten Bewertungen ist der Baseline-Wert derjenige der letzten Messung, die vor der ersten Dosis des Prüfpräparats durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich um die Messung vor der ersten Dosis zu Visite 2 oder, falls dieser Wert fehlte, um den unmittelbar vorangegangenen Wert, falls dieser verfügbar ist, auch bei einer nicht geplanten Bewertung. (Wurde die Uhrzeit erfasst, ist eine Bewertung als Baseline-Wert gültig, wenn das Datum und die Uhrzeit vor oder gleich dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis lagen). Für die CAT- und SGRQ-Bewertung wurde der Baseline-Wert definiert anhand der letzten Messung, die vor oder am gleichen Tag wie die erste Dosis des Prüfpräparats verabreicht wurde. Primäres Zielkriterium • Die annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen wurde anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert. Das Modell umfasste die Gesamtzahl an Ereignissen als Hauptvariable mit Studienarm,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		geographische Region, Raucherstatus, Krankheitsschwere zu Studienbeginn und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie als Kovariaten. Als <i>Offset</i>-Variable wurde die log-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Es wurde die geschätzte annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen für jeden Studienarm und der Behandlungseffekt mit zugehörigem zweiseitigen 95%-KI sowie p-Wert dargestellt. - Exazerbationen, die innerhalb von 7 Tagen bei einem Studienteilnehmer auftraten, wurden als Fortsetzung der gleichen Exazerbation behandelt und dem höchsten Schweregrad zugeordnet. - Mittelschwere und schwere Exazerbationen, die ab Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat auftraten, wurden in die Primäranalyse einbezogen, unabhängig davon, ob die Exazerbation auftrat, nachdem ein Studienteilnehmer das Prüfpräparat vorzeitig abgesetzt hatte. Bei Studienteilnehmern, welche die Studie abgeschlossen hatten, wurden alle mittelschweren/schweren Exazerbationen, die bis zum Abschluss der Studie auftraten, in die Primäranalyse einbezogen. Bei Studienteilnehmern, welche die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, wurden alle mittelschweren/schweren Exazerbationen, die bis zum Datum des Studienabbruchs auftraten, in die Primäranalyse einbezogen; bei diesen Studienteilnehmern wurden ab dem Datum des Studienabbruchs bis zum geplanten Abschlussdatum der Studie die nicht mehr erhobenen Daten als fehlende Daten betrachtet. Sekundäre Zielkriterien <u>Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation</u> - Studienteilnehmer, welche die Studie abschlossen, ohne eine mittelschwere oder schwere Exazerbation zu erleiden, wurden am Ende des Behandlungszeitraums der Studie zensiert. Studienteilnehmer, welche die Studie vorzeitig abbrachen oder bei denen vor dem Auftreten einer Exazerbation ein mit der COVID-19-Pandemie verbundenes interkurrentes Ereignis des Abbruchs oder der Unterbrechung von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Dosen des Prüfpräparats auftrat, wurden frühestens am Tag des Studienabbruchs und am Tag des Beginns des mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		der COVID-19-Pandemie verbundenen interkurrenten Ereignisses des Abbruchs oder der Unterbrechung von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Dosen des Prüfpräparats zensiert. - Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation wurde durch ein Cox-<i>proportional-hazards</i> Modell mit den Kovariaten geographische Region, Raucherstatus, Krankheitsschwere zu Studienbeginn und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie ermittelt. <u>CAT-Score Responder</u> - Der Anteil von Studienteilnehmer mit ≥ 2 Einheiten Reduktion des CAT-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. <u>SGRQ-Gesamtscore Responder</u> - Der Anteil von Studienteilnehmer mit ≥ 4 Punkte Reduktion des SGRQ-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. <u>E-RS: COPD-Gesamtscore Responder</u> - Der Anteil von Studienteilnehmer mit ≥ 2 Einheiten Reduktion des E-RS: COPD-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. <u>Annualisierte Rate an Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern</u> - Die Analyse der annualisierten Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern, folgte demselben statistischen Verfahren wie die Analyse des primären Endpunkts. Weitere relevante Zielkriterien - Die Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert, folgte demselben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		statistischen Verfahren wie die Analyse der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation. - Die Analyse der annualisierten Rate der schweren Exazerbationen folgte demselben statistischen Verfahren wie die Analyse des primären Endpunkts. - Die Analyse der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation folgte demselben statistischen Verfahren wie die Analyse der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation. Relevante Sicherheitskriterien UE wurden unter Verwendung der neuesten Version des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) (Version 27) kodiert und, sofern nicht anders angegeben, anhand von deskriptiven Statistiken dargestellt. Die UE wurden für jeden Studienarm nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) kategorisiert, wobei die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die mindestens ein Ereignis gemeldet haben, sowie gegebenenfalls die Anzahl der Ereignisse angegeben wurden. Zudem wurden deskriptive Daten zu weiteren Sicherheitsanalysen (z. B. Mortalität; alle Ursachen, einschließlich respiratorischer und kardiovaskulärer Todesursachen) vorgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für das primäre Zielkriterium präspezifiziert: <u>Imputation fehlender Daten</u> Das negative Binomialmodell geht davon aus, dass fehlende Daten nach dem Zufallsprinzip fehlen. Um die Robustheit des primären Schätzwertes gegenüber Abweichungen von dieser Annahme zu beurteilen, wurde eine Sensitivitätsanalyse in der mITT-Population durchgeführt, bei der fehlende Daten imputiert wurden. Bei Studienteilnehmern, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden fehlende Daten für den Zeitraum zwischen dem Ausscheiden aus der Studie und dem geplanten Ende der Studie imputiert. Fehlende Daten für diese Patienten wurden anhand von beobachteten <i>Off-Treatment</i>-Daten korrigiert, die von randomisierten Patienten erhoben wurden (vor dem Auftreten von interkurrenten Ereignissen wie dem Absetzen des Prüfpräparats oder der Unterbrechung von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Dosen des Prüfpräparats im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie), die nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		dem Abbruch der randomisierten Behandlung weiter an der Studie teilnahmen. Bei Studienteilnehmern mit fehlenden Daten aufgrund des Auftretens von interkurrenten Ereignissen wie dem Absetzen des Prüfpräparats oder der Unterbrechung von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Dosen des Prüfpräparats im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie wurden die fehlenden Daten für den Zeitraum zwischen dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses und dem geplanten Ende der Studie imputiert. Fehlende Daten nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses wurden unter Verwendung der von den randomisierten Studienteilnehmern gesammelten <i>On-Treatment</i>- und <i>Off-Treatment</i>-Daten (<i>On-Treatment</i>-Daten vor dem Auftreten von interkurrenten Ereignissen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie, <i>Off-Treatment</i>-Daten von Studienteilnehmern, bei denen kein Auftreten von interkurrenten Ereignissen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie auftrat) imputiert. Fehlende Daten wurden für jeden Patienten auf der Grundlage einer Kombination aus den jeweiligen Patienten zugehörigen Kovariaten und den beobachteten Daten mehrfach imputiert. Die imputierten Daten wurden mit den beobachteten Exazerbationen kombiniert und entsprechend dem primären Zielkriterium analysiert. Diese Analyse wurde mehrfach wiederholt, und die Ergebnisse wurden unter Verwendung der Rubin-Formeln, die in PROC MIANALYZE in SAS implementiert sind, über die Imputationen hinweg kombiniert. <u>Tipping-Point-Analyse</u> Es wurden die Auswirkungen fehlender Daten untersucht, indem unterschiedliche Annahmen bezüglich der Exazerbationsrate bei Studienteilnehmern mit fehlenden Daten herangezogen wurden. Bei Studienteilnehmern, welche die Studie abgebrochen haben oder bei denen es im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie zu einem interkurrenten Ereignis mit Absetzen des Prüfpräparats oder einer Unterbrechung von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Dosen des Prüfpräparats kam, wurden die fehlenden Daten für den Zeitraum zwischen dem Abbruch der Studie bzw. dem Auftreten des Ereignisses und dem geplanten Ende der Studie imputiert. Die fehlenden Daten wurden auf der Grundlage einer Spanne von Erhöhungen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		Exazerbationsraten im Vergleich zu den geschätzten Raten, die in jedem Studienarm unter der Annahme eines zufälligen Fehlens ermittelt wurden, imputiert. Die imputierten Exazerbationsraten variieren unabhängig voneinander für den Mepolizumab- und den Placebo-Studienarm und umfassen Szenarien, in denen Studienteilnehmern mit fehlenden Daten im Mepolizumab-Studienarm schlechtere Ergebnisse aufweisen als Studienteilnehmern im Placebo-Studienarm. Es wurden mehrere Imputationsmethoden verwendet und die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Rubin-Methode über alle Imputationen hinweg kombiniert. Anhand der Analyseergebnisse wurden die Bedingungen untersucht, unter denen es keinen Nachweis für einen Behandlungseffekt gibt, und es wurde eine klinische Beurteilung der Plausibilität der damit verbundenen Annahmen vorgenommen. <u>Studienzentrum 239718</u> Aufgrund von Bedenken über die Datenqualität am Standort, wurde eine Analyse unter Ausschluss der drei im Studienzentrum 239718 randomisierten Studienteilnehmer durchgeführt. Zusätzliche (ergänzende) Schätzwerte für das primäre Zielkriterium wurden für die mITT-Population vorgelegt, wobei eine Behandlungsstrategie für alle interkurrenten Ereignisse verwendet wurde, unabhängig davon, ob sie mit der COVID-19-Pandemie in Verbindung standen oder nicht. Fehlende Daten aufgrund von Studienabbrüchen wurden als zufällig fehlende Daten behandelt. In einer separaten Analyse wurden fehlende Daten anhand von beobachteten <i>Off-Treatment</i>-Daten von randomisierten Studienteilnehmern imputiert, die nach Abbruch der randomisierten Behandlung weiter an der Studie teilnahmen. Diese zusätzlichen Schätzwerte schätzen den Unterschied zwischen Mepolizumab 100 mg s. c. und Placebo (beide zusätzlich zur optimierten Erhaltungstherapie) in der annualisierten Rate von mittelschweren oder schweren Exazerbationen bei Studienteilnehmern mit COPD, die häufige Exazerbationen aufweisen und durch den definierten Eosinophilenspiegel charakterisiert sind, unabhängig vom Abbruch oder Unterbrechung der Verabreichung des Prüfpräparats, Änderungen der Hintergrundmedikation, dem Beginn einer verbotenen medikamentösen Behandlung oder den Einfluss der COVID-19-Pandemie.

		Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen wurden für das primäre Zielkriterium präspezifiziert: • Alter ○ <40 Jahre ○ 40 – <65 Jahre ○ ≥65 Jahre • Geschlecht ○ Männlich ○ Weiblich • Ethnie ○ <i>African American</i>/ afrikanische Abstammung ○ Weiß ○ Asiatisch ○ Andere • Baseline <i>Body Mass Index</i> (BMI) ○ Niedrig (≤ 20 kg/m²) ○ Mittel ($>20 - \leq 30$ kg/m²) ○ Hoch (>30 kg/m²) • Geographische Region (<i>Wenn die Zahl der Patienten innerhalb der geografischen Regionen zu gering war, konnten die Regionen für die Analyse weiter zusammengefasst werden.</i>) ○ Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich) ○ Osteuropa (Ungarn, Polen) ○ Asien (China, Südkorea, Taiwan) ○ Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) ○ Nordamerika (Vereinigte Staaten, Kanada) ○ Rest der Welt (Australien, Neuseeland, Israel, Indien) • Exazerbationen im vorherigen Jahr ○ ≤ 2 Exazerbationen ○ 3 Exazerbationen ○ ≥ 4 Exazerbationen • Schwere Exazerbationen im vorherigen Jahr ○ 0 Exazerbationen ○ ≥ 1 Exazerbationen • Eosinophile im Blut beim Screening ○ $<0,5$ Giga/L

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
		○ $\geq 0,5$ Giga/L • Raucherstatus beim Screening ○ Aktiv ○ Ehemalig • Symptome chronischer Bronchitis ○ Ja (Studienteilnehmer mit der Antwort „an den meisten Tagen in der Woche“ oder „mehrere Tage in der Woche“ auf beide Fragen zu Husten und Auswurf im SGRQ-C-Fragebogen) ○ Nein • Komorbidität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ○ Jede frühere oder gegenwärtige Erkrankung, die unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt • Modifizierter <i>Medical Research Council</i> (mMRC)-Score bei Screening ○ < 2 ○ ≥ 2 • Schweregrad der Atemwegseinschränkung (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> [GOLD]-Leitlinie) ○ Leicht ○ Moderat ○ Schwer ○ Sehr schwer • Behandlungsdauer (<i>Studienteilnehmer, welche die Studie vor der Freigabe von Amendment 6 des CSP abgeschlossen haben, wurden alle als feste Dauer eingestuft.</i>) ○ Feste Dauer („Für 52 Wochen in die Studie eingeschlossen“, „Für 52 Wochen in die Studie eingeschlossen, Verlängerung auf 104 Wochen nicht vereinbart“) ○ Variable Dauer („Für 52 Wochen in die Studie eingeschlossen, Verlängerung auf 104 Wochen vereinbart“ oder „Für bis zu 104 Wochen in die Studie eingeschlossen“)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe <i>Flow-Chart</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation MATINEE
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Mepolizumab: n = 404 Placebo: n = 402 b) Mepolizumab: n = 403 Placebo: n = 401 c) Mepolizumab (n = 403) - Davon Studienteilnehmer in der Analyse für eine Studiendauer von 52 Wochen (feste Studiendauer) zum Datenschnitt am 29. August 2024: n = 403 - Davon Studienteilnehmer in der Analyse für eine Studiendauer von bis zu 104 Wochen (variable Studiendauer) zum Datenschnitt am 29. August 2024: n = 233 Placebo (n = 401) - Davon Studienteilnehmer in der Analyse für eine Studiendauer von 52 Wochen (feste Studiendauer) zum Datenschnitt am 29. August 2024: n = 401 - Davon Studienteilnehmer in der Analyse für eine Studiendauer von bis zu 104 Wochen (variable Studiendauer) zum Datenschnitt am 29. August 2024: n = 226
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	- Erster Patient mit erster Visite (<i>First Patient First Visit</i>, FPFV): 30. Oktober 2019 - Letzter Patient mit letzter Visite (<i>Last Patient Last Visit</i>, LPLV): 08. August 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde mit dem LPLV am 08. August 2024 abgeschlossen. Der Datenbankschluss war am 29. August 2024.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

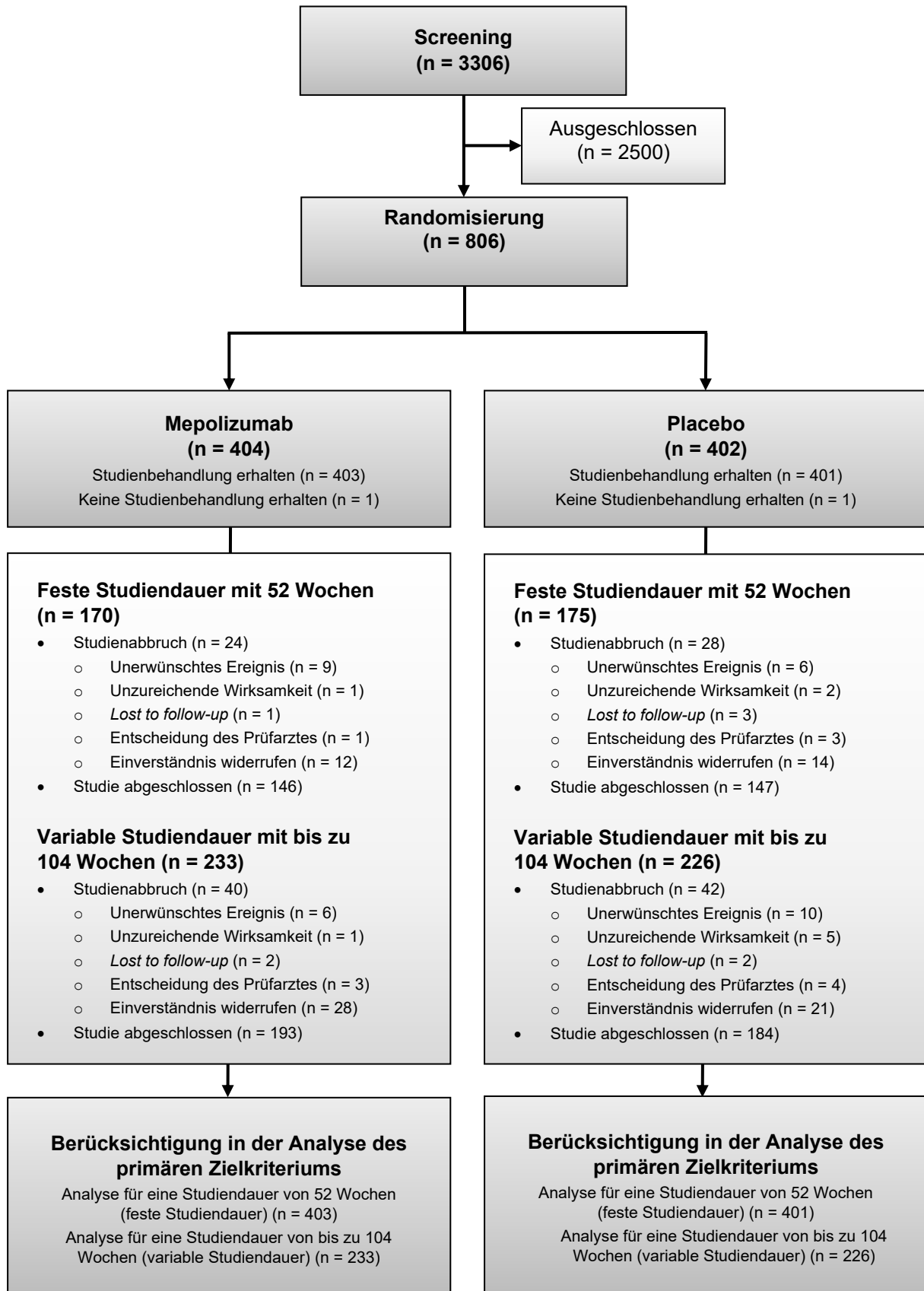


Abbildung 4-44 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MATINEE

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METREX (MEA117106)

Studie: METREX (MEA117106)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: GlaxoSmithKline. Study protocol, Amendment 2 - Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2014.	CSP [36]
Statistischer Analyseplan: GlaxoSmithKline. Statistical Analysis Plan - Reporting and Analysis Plan for Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2017.	SAP [37]
Studienbericht: GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2017.	CSR [38]
Project Data Analysis Plan for German Value Dossier for SB240563	AMNOG-SAP [39]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie MEA117106 (METREX) handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System, IVRS*).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsschema zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Probanden erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System, IVRS*).

Um sicherzustellen, dass die Verblindung der Behandlungszuweisungen jederzeit gewahrt blieb, wurde Mepolizumab an jedem Standort von einem benannten unverblindeten Mitarbeiter zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hervor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene 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:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: COPD-Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SGRQ-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subject Global Rating of Activity (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Rated Response to Therapy (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117106 (METREX) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METREO (MEA117113)

Studie: METREO (MEA117113)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: GlaxoSmithKline. Study Protocol, Amendment 1 - Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2014.	CSP [40]
Statistischer Analyseplan: GlaxoSmithKline. Statistical Analysis Plan - Reporting and Analysis Plan for Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2017.	SAP [41]
Studienbericht: GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2017.	CSR [42]
Project Data Analysis Plan for German Value Dossier for SB240563	AMNOG-SAP [39]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie MEA117113 (METREO) handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System*, IVRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsschema zugewiesen, der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt wurde. Die Randomisierung der Probanden erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System*, IVRS).

Um sicherzustellen, dass die Verblindung der Behandlungszuweisungen jederzeit gewahrt blieb, wurde Mepolizumab an jedem Standort von einem benannten unverblindeten Mitarbeiter zubereitet, der unabhängig von den Studienbewertungen blieb.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hervor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene 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:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: COPD-Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5-D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SGRQ-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: *Subject Global Rating of Activity* (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subject Rated Response to Therapy (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA117113 (METREO) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MATINEE (208657)

Studie: MATINEE (208657)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: GlaxoSmithKline. Study Protocol, Amendment 6 - 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). 2021.	CSP [43]
Statistischer Analyseplan: GlaxoSmithKline. Statistical Analysis Plan, Amendment 3 - 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). 2024.	SAP [44]
Studienbericht: GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline. Final Clinical Study Report. MATINEE - 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). 2024.	CSR [45]
Project Data Analysis Plan for German Value Dossier for SB240563	AMNOG-SAP [39]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 208657 (MATINEE) handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, internationale Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde über ein interaktives Webdialogsystem (*Interactive Web Response System*, IWRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Randomisierungsschema wurde von einer validierten Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Die Behandlungsfolge war weder für die Studienteilnehmer noch für die Prüfarzte und das Studienpersonal einsehbar.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hervor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene 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:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: COPD-Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: E-RS:COPD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SGRQ-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PGI (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Rated Response to Therapy (dargestellt in Anhang 4-G)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 208657 (MATINEE) wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das Studienpersonal waren bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen wurden keine Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Demzufolge wird das Verzerrungspotential des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
