

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Depemokimab (Exdensur)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 B

Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	40
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	40
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	42
4.2.5.2.3.1 Mortalität	43
4.2.5.2.3.2 Morbidität	43
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	47
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	49
4.2.5.3 Metaanalysen	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	62

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT.....	84
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT.....	87
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	135
4.3.1.3.1.4	Sicherheit-RCT.....	149
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	160
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	162
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	162
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	162
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	163
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	163
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	166
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	166
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	166
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	167
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	168
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	168
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	170
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	170
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	173
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	173
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	173
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	184
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	185
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	185
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	185
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	186

4.6 Referenzliste.....	187
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	197
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	200
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	202
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	203
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	207
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	236
Anhang 4-G B: Einzelstudienresultate und Verlaufswerte der Meta-Analyse.....	252

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	32
Tabelle 4-3: Beschreibung des Nasenpolypenscores	44
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ANCHOR-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ANCHOR-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 (FAS-Population).....	73
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	84
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Größe und Ausprägung der Nasenpolypen – NPS.....	87
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	90

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Responderanalyse des endoskopischen NPS (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS	94
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	98
Tabelle 4-25: Ergebnisse des Responderanalyse des VAS Score (Verbesserung) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung in der VRS Score im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-27: Ergebnisse des Responderanalyse des VRS Score (Verbesserung) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-28: Operationalisierung von notwendigen Nasenpolypenoperationen	114
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendige Nasenpolypenoperationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-32: Ergebnisse des Responderanalyse des Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste), aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-33: Operationalisierung von SNOT-22	123
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-35: Tabelle 4 32: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 (Gesamtscores und Domain-Scores) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Responderanalyse des SNOT-22-Scores (Verbesserung um ≥ 28 Einheiten) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-37: Operationalisierung von SF-36 v2	135

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung des SF-36- MCS/PCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-40: Ergebnisse des SF-36 MCS/PCS-Scores (Responderanalyse, Verbesserung, um $\geq 9,6/9,4$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-41: Operationalisierung von WPAI-GH	144
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-GH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Sicherheit	149
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE (jeglicher Schweregrad) aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse für SUE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4 -49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	161
Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	161
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	163
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	164
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	165
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	168
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	168
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	169

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	171
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	176
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	185
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ANCHOR-1 (217095)	208
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ANCHOR-2 (218079)	222
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ANCHOR-1 (217095).....	237
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ANCHOR-2 (218079).....	241

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: ANCHOR-1 und ANCHOR-2-Schema	77
Abbildung 4-3: Forest-Plot für Veränderung des endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	91
Abbildung 4-4: Forest-Plot für die Responderanalyse des endoskopischen NPS (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Abbildung 4-5: Forest Plot zur Veränderung der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	99
Abbildung 4-6: Forest-Plot für die Responderanalyse des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Abbildung 4-7: Forest-Plot für die Responderanalyse des VAS „Nasale Obstruktion“ (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Abbildung 4-8: Forest Plot in der Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Abbildung 4-9: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	106
Abbildung 4-10: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung 4-11: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Abbildung 4-12: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Abbildung 4-13: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Nasale Obstruktion“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Abbildung 4-14: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Rhinorrhoe“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111

Abbildung 4-15: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Geruchsverlust“ (Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Abbildung 4-16: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Gesichtsschmerz“ (Verbesserung um $\geq 0,8$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Abbildung 4-17: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Schleim im Rachen“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Abbildung 4-18: Forest Plot von Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	119
Abbildung 4-19: Forest Plot von Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Abbildung 4-20: Forest-Plot für des Responderanalyse der Nasenpolypenoperation aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 4-21: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	131
Abbildung 4-22: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Domain- Fatigue im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-23: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Domain-„Auswirkungen auf den Schlaf“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	132
Abbildung 4-24: Forest-Plot für die Responderanalyse des SNOT-22-Scores (Verbesserung um ≥ 28 Einheiten) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-25: Forest-Plot für die Veränderung des SF-36- MCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	140
Abbildung 4-26: Forest-Plot für die Veränderung des SF 36- PCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	141
Abbildung 4-27: Forest-Plot für die Responderanalyse des SF-36 MCS-Scores (Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 4-28: Forest-Plot für die Responderanalyse des SF-36 PCS-Scores (Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143

Abbildung 4-29: Forest-Plot für Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Abbildung 4-30: Forest Plot für UE (jeglicher Schweregrad) aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-31: Forest Plot für SUE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	157
Abbildung 4-32: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ANCHOR-1 (217095).....	221
Abbildung 4-33: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ANCHOR-2 (218079).....	235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antibodies
AERD	Analgetika-induziertes Asthma
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
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.
CfB	Change from Baseline
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CS	Kortikosteroide
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
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.

Abkürzung	Bedeutung
EUFOREA	European Forum For Research And Education
FAS	Full-Analysis-Set
FESS	Functional endoscopic sinus surgery
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
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
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
HIV	Humanes Immunodefizienzvirus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICE	Intercurrent Event
ICF	Informed Consent Form
ICS/ETN	Inhaled kortikosteroids exhalation through nose,
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin 5
INCS	Intranasale Kortikosteroide
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive-Response-Technologie
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Square Mean
LTRA	Leukotrienrezeptor-Antagonisten
mAb	Monoklonaler Antikörper
MAR	Missing at random

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Mentaler Summenscore
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAb	Neutralisierende Antikörper
NPS	Endoskopischer Nasenpolypenscore
OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
PCS	Körperlicher Summenscore
PFS	Pre-filled Syringe
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTc	Korrigierte QT-Zeit
QTcF	Korrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Formel
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenzen
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAP	Statistisches Analyseprotokoll
SCS	Systemische Kortikosteroide
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMO	Site Management Organization
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test 22
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
SoC	Standardtherapie
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
URTI	Upper Respiratory Tract Infection
VAS	Visual Analogue Scale
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
VRS	Verbal Response Scale
WHO	World Health Organization
WOCBP	Woman of childbearing potential
WONCBP	Woman of non-childbearing potential
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment
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.

Kurzzusammenfassung

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen, die anhaltend über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen zu Symptomen wie Nasenverstopfung, Gesichtsschmerzen und Druckgefühl führt [1; 2]. Betroffene erleben eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, da die Symptome die Nasenatmung stark behindern, wodurch neben einer Minderung des Geruchssinns und der Schlafqualität auch grundlegende alltägliche Aktivitäten erschwert werden. Die Symptomatik stellt dabei nicht nur eine Einschränkung des Wohlbefindens dar, sondern kann eine weitreichende Behinderung im Alltag bedeuten, einschließlich potenzieller Sicherheitsrisiken, da beispielsweise Gefahrstoffe, Feuer oder verdorbene Lebensmittel nicht mehr wahrgenommen werden können [3-7]. Für die Chance, die Symptome kontrollieren zu können, unterziehen sich die Patienten¹ einer sehr regelmäßigen und kontinuierlichen Therapie [1].

Diese Erkrankung wird in zwei Hauptphänotypen unterteilt: die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) und die ohne nasale Polypen (CRSSNP) [1; 2]. Die Diagnose einer CRSwNP erfolgt in der Regel durch bildgebende Verfahren wie einer Endoskopie, die es ermöglichen, das Vorkommen und die Ausprägung von nasalen Polypen zu beurteilen [1; 2]. Bei circa 25–30 % aller CRS-Patienten lassen sich in diesen Untersuchungen Nasenpolypen nachweisen [8].

Patienten mit CRSwNP leiden häufig unter einer Verlegung der Nasenhaupthöhle, ausgelöst durch die nasale Polypenmasse. Die daraus resultierende hohe Krankheitslast unterstreicht die

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Bedeutung wirksamer Therapieoptionen für diese Patientengruppe. [9]. Des weiteren ist das Risiko für diese Patienten, an Asthma als Komorbidität zu erkranken deutlich höher im Vergleich zu Patienten mit CRSsNP: Bei 70-90 % der Patienten, die an schwerem Asthma erkrankt sind, ist eine CRSwNP nachweisbar [10]. Das Vorhandensein von Nasenpolypen kann zudem die Asthmakontrolle negativ beeinflussen [11; 12]. Der CRSwNP wie auch dem häufig komorbiden Asthma liegt oftmals eine gemeinsame Typ-2-Inflammation zugrunde, die unter anderem durch erhöhte Spiegel entzündungstreibender Zytokine wie Interleukin (IL)-5, IL-4 und IL-13 charakterisiert ist [12; 13]. Diese gemeinsame Pathophysiologie erklärt nicht nur das gehäufte gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen, sondern stellt zugleich einen zentralen therapeutischen Angriffspunkt dar. Eine gezielte Biologikatherapie, die auf Typ-2-assoziierte Zytokine wie IL-5 abzielt, ermöglicht daher eine effektive und synergistische Behandlung sowohl der CRSwNP als auch des Asthmas [1; 14].

Der Verlauf und die Schwere einer CRSwNP gehen maßgeblich mit der ursächlichen Typ-2-Inflammation einher, die unter anderem von IL-5 sowie auch durch IL-13 und IL-4 reguliert wird [15-18]. CRSwNP mit diesem Endotypen erleiden im Vergleich zu Patienten ohne durch IL-5 aktivierte Eosinophile und Typ-2-Inflammation eine längere Krankheitsdauer, weisen mehr Immunglobulin E (IgE) im Blut auf und stufen sich als stärker betroffen ein, was die Schwere ihrer CRS-Symptome angeht [15].

Zur Herleitung des medizinischen Nutzens werden die beiden RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 in einer Meta-Analyse zusammengeführt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer signifikanten Verbesserung des Geruchssinns und Rhinorrhoe widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung wird durch eine deutliche Reduktion des endoskopischen Nasenpolypenscore (NPS) objektiv nachvollziehbar. Darüber hinaus führt Depemokimab zu signifikanten Verbesserungen in SNOT-22-Domänen wie „Fatigue“ und „Auswirkungen auf den Schlaf“. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit aber auch die reduzierte Applikationsfrequenz haben wichtige Implikationen für die Verringerung der Krankheitslast der Patienten sowie für die Entlastung des Gesundheitssystems.

Depemokimab stellt für die Patienten eine Behandlungsoption mit einem ultra-lang wirksamen IL-5-Inhibitor dar, der eine nachhaltige und langfristig anhaltende Unterdrückung der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation ermöglicht. Ein großer Teil der Patienten berichtet, dass die regelmäßigen Injektionen mit Biologika ihnen ihre chronische Erkrankung wiederholt präsent machen und setzen die Biologika am häufigsten ab. Dahingegen bedeuten längere Applikationsintervalle, dass Injektionen seltener im Alltag anfallen, weniger in Reisezeiten stören (Lagerung, Flugreisen, Verlust usw.) und Patienten sich für lange Zeiträume nicht aktiv mit diesem Teil ihrer Erkrankung konfrontieren müssen [19; 20]. Zusätzlich geben die Patienten an, dass seltenere Injektionen ihnen einen Teil der emotionalen Belastung abnehmen könnten und sie unter diesen Umständen eher bereit wären ein Biologikum zu verwenden [19]. Konkret wird eine Injektion alle 6 Monate im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung zur

Evaluation des Therapieansprechens als vorteilhaft beschrieben [19; 20]. In einer Kassendatenanalyse zu Asthma-Patienten, blieben weniger als 15 % aller Patienten über einen 12-monatigen Zeitraum den fachinformationsgerechten Dosierungsintervallen adhärent [21]. Gleichzeitig zeigen Asthma-Patienten mit schlechteren Adhärenzmustern zu Biologika höhere Raten an Asthma-Exazerbationen und einen höheren Bedarf an oralen Kortikosteroiden (OCS) [22]. Mit seiner hohen Wirksamkeit, sehr guten Verträglichkeit und nur zwei Injektionen pro Jahr bietet die Behandlung mit Depemokimab für Patienten mehrere Vorteile, die die Therapietreue erhöhen können, und dadurch das Problem suboptimaler klinischer Outcomes durch schwankende Therapiepersistenz und -adhärenz adressieren [21; 22]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu chronischer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

Fragestellung

Depemokimab ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert von Depemokimab für die betroffene Patientengruppe in der o.g. Indikation bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard (SoC, Standard of Care) darzustellen und zu bewerten, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. GSK beansprucht keinen formellen Zusatznutzen.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab subkutan (s.c.) als Zusatztherapie zum SoC bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In die 52-wöchigen Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit schweren Symptomen einer CRSwNP eingeschlossen. Die Patienten mussten einen endoskopischen NP-Score von mindestens 5 bei maximal 8 möglichen Punkten aufweisen, mit einem Mindestwert von 2 Punkten pro Nasenhöhle. Darüber hinaus müssen die Patienten in der Vergangenheit entweder einen Bedarf an systemischen Kortikosteroiden gehabt haben und/oder mussten bereits wegen ihrer nasalen Polypen operiert werden und/oder eine medizinische Kontraindikation/Intoleranz gegen SCS haben.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Depemokimab als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) wurden die in Kapitel 4.2.2 (Tabelle 4-2) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgt anhand der Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurde dem jeweiligen Studienbericht, Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen (siehe Anhang 4-E). Die Studienpopulationen werden anhand demografischer Daten, krankheitsspezifischer Charakteristika, und vorangegangener Therapien beschrieben (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Bei ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um RCT und damit gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 VerfO um Studien der Evidenzstufe 1b. Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten individuellen Patientendaten (IPD) im Modul dargestellt. Die Einzelstudienergebnisse werden vollumfänglich in Anhang 4-GB dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Mortalität (Safety-Population)		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS-Population)		
Größe und Ausprägung der Nasenpolypen (endoskopischer NPS)		
Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; p = 0,004 Hedges' g: -0,3 [-0,5; -0,1]	statistisch signifikanter Unterschied-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52	n (%): 138 (51 %) vs. 91 (36 %) RR: 1,42 [1,16; 1,73]; p < 0,001	beträchtlich
Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS		
Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,60 [-1,08, -0,11]; p = 0,016 Hedges' g: -0,23 [-0,42, -0,04]	statistisch signifikanter Unterschied-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“	n (%): 151 (56 %) vs. 119 (46 %) RR: 1,18 [1,00; 1,40]; p = 0,057	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 130 (48 %) vs. 106 (41 %) RR: 1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,226	-
Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,15 [-0,30; 0,00]; p = 0,053 Hedges' g: -0,18 [-0,37; 0,0]	-
Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,09 [-0,23; -0,05]; p = 0,229 Hedges' g: -0,11 [-0,30; 0,07]	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,18 [-0,32; -0,03]; p = 0,022 Hedges' g: -0,22 [-0,40; -0,03]	statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,21; 0,09]; p = 0,457 Hedges' g: -0,07 [-0,26; 0,12]	-
Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,20; 0,08]; p = 0,391 Hedges' g: -0,08 [-0,27; 0,10]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 129 (47 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,20 [0,99; 1,46]; p = 0,065	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Rhinorrhoe“ ^a	n (%): 123 (45 %) vs. 92 (36 %) RR: 1,26 [1,03; 1,54]; p = 0,028	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkt in der VRS „Geruchsverlust“	n (%): 91 (33 %) vs. 53 (21 %) RR: 1,61 [1,20; 2,16]; p = 0,002	gering
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,8$ Punkt in der VRS „Gesichtsschmerz“ ^a	n (%): 118 (43 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,09 [0,90; 1,33]; p = 0,364	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Schleim im Rachen“ ^a	n (%): 92 (34 %) vs. 71 (28 %) RR: 1,23 [0,96; 1,57]; p = 0,107	-
Nasenpolypenoperationen		
Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Jahresrate: 0,14 vs. 0,20 Rate Ratio: 0,71 [0,47; 1,08]; p = 0,114	-
Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 ^c (%) [95 %-KI]: 12,9 % [9,4 %; 17,6 %] vs. 20,1 % [15,6 %; 25,8 %] HR: 0,692 [0,452; 1,059]; p = 0,091	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	n (%): 37 (14 %) vs. 50 (20 %) RR: 0,71 [0,46; 1,08]; p = 0,113	-
SNOT-22		
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4]; p = 0,031 Hedges' g: -0,2 [-0,4; 0,0]	statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 28 Einheiten im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 104 (38 %) vs. 80 (31 %) RR: 1,17 [0,94; 1,46]; p = 0,165	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS-Population)		
SF-36 v2		
Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: 0,79 [-0,62; 2,20]; p = 0,271 Hedges' g: 0,10 [-0,08; 0,29]	-
Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: 1,46 [0,33; 2,58]; p = 0,012 Hedges' g: 0,24 [0,05; 0,42]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 45 (17 %) vs. 40 (16 %) RR: 1,12 [0,78; 1,61]; p = 0,533	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 48 (18 %) vs. 33 (13 %) RR: 1,27 (0,87; 1,87); p = 0,214	-
WPAI-GH (Frage 6)		
Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: -3,072 [-7,152; 1,007]; p = 0,140 Hedges' g: -0,141 [-0,327; 0,046]	-
Sicherheit (SAF-Population)		

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%): 203 (75 %) vs. 203 (79 %) RR: 0,94 [0,78; 1,14]; p = 0,546	-
Gesamtrate SUE	n (%): 9 (3 %) vs. 16 (6 %) RR: 0,53 [0,24; 1,21]; p = 0,132	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 0 vs. 3 (1 %) RR: NB	-
a: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Beurteilung der Mortalität wird durch die Erfassung tödlicher schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) durchgeführt. Während den Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Erfassung der:

- Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels endoskopischem NPS
- Symptome der CRSwNP mittels Visual Analogue Scale (VAS) und Verbal Response Scale (VRS)
 - Gesamter Symptomeindruck (VAS)
 - Nasale Obstruktion (VAS)
 - Nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Geruchsverlust, Gesichtsschmerz, Schleim im Rachen (VRS)
- Notwendigen Nasenpolypenoperationen
 - Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Anteil der Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
- Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den generischen Fragenbogen 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) und die Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-GH) nach Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie SUE.

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Die chronische Rhinosinusitis ist eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen, die anhaltend über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen zu Symptomen wie Nasenverstopfung, Gesichtsschmerzen und Druckgefühl führt [1; 2].

Betroffene erleben eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, da die Nasenatmung aufgrund der Symptome stark behindert wird, wodurch neben einer Minderung des Geruchssinns und der Schlafqualität auch grundlegende alltägliche Aktivitäten erschwert werden [3-7]. Für eine Symptomkontrolle unterziehen sich die Patienten einer sehr regelmäßigen und kontinuierlichen Therapie, bestehend aus, neben täglichen INCS, mehrfach im Monat anzuwendenden Biologika [1].

Diese Erkrankung wird in zwei Hauptphänotypen unterteilt: die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) und die ohne nasale Polypen (CRSSNP) [1; 2]. Die Diagnose einer CRSwNP erfolgt in der Regel durch bildgebende Verfahren wie einer Endoskopie, die es ermöglichen, das Vorkommen und die Ausprägung von nasalen Polypen zu beurteilen [1; 2]. Bei circa 25–30 % aller CRS-Patienten lassen sich in diesen Untersuchungen nasale Polypen nachweisen [8].

Patienten mit CRSwNP leiden häufig unter einer Verlegung der Nasenhaupthöhle, ausgelöst durch die nasale Polypenmasse. Die daraus resultierende hohe Krankheitslast unterstreicht die Bedeutung wirksamer Therapieoptionen für diese Patientengruppe [9]. Im Unterschied zu Patienten mit CRSSNP haben Patienten, die an CRSwNP leiden, ein deutlich höheres Risiko, an Asthma als Komorbidität zu erkranken [11; 12]. Bei 70-90 % der Patienten, die an schwerem Asthma erkrankt sind, ist eine CRSwNP nachweisbar [10]. Der CRSwNP wie auch dem häufig komorbiden Asthma liegt oftmals eine gemeinsame Typ-2-Inflammation zugrunde, die unter anderem durch erhöhte Spiegel entzündungstreibender Zytokine wie IL-5, IL-4 und IL-13 charakterisiert ist [12; 13]. Diese gemeinsame Pathophysiologie erklärt nicht nur das gehäufte gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen, sondern stellt zugleich einen zentralen therapeutischen Angriffspunkt dar. Eine gezielte Biologikatherapie, die auf Typ-2-assoziierte Zytokine wie IL-5 abzielt, ermöglicht daher eine effektive und synergistische Behandlung sowohl der CRSwNP als auch des Asthmas [1; 14]. Der Verlauf und Schwere einer CRSwNP gehen maßgeblich mit der ursächlichen Typ-2-Inflammation einher, die unter anderem von IL-5 sowie auch durch IL-4 und IL-13 reguliert wird [15-18]. CRSwNP-Patienten mit diesem Endotypen erleiden im Vergleich zu Patienten ohne durch IL-5 aktivierte Eosinophile und Typ-2-Inflammation eine längere Krankheitsdauer, weisen mehr IgE und Eosinophile im Blut auf und haben generell eine höhere Einschätzung, was die Schwere ihrer CRS-Symptome angeht [15; 23].

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz [24].

Die CRSwNP stellt für die Patienten einen erheblichen Leidensdruck dar und mindert die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten bedeutet. Längere Dosierungsintervalle führen zudem zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz, und tragen zur effizienteren Nutzung von

Gesundheitsressourcen bei. Depemokimab bewirkt eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung, bietet eine sehr gute Verträglichkeit, und kann damit eine im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika verbesserte Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen.

Die RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 liefern hochqualitative, praxisrelevante Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor.

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab in Kombination mit dem aktuellen SoC gegen Placebo in Kombination mit SoC statt. Der SoC beinhaltet die tägliche Anwendung von INCS, und die Bereitstellung aller weiteren Therapieoptionen der Leitlinien, wie unter anderem SCS, Antibiotika zur Behandlung der CRSwNP, Kochsalzspülungen und chirurgische Eingriffe aufgrund der nasalen Polypen. Andere Biologika waren innerhalb der Studien nicht erlaubt.

INCS stellen eine evidenzbasierte Basistherapie dar, die sowohl die Lebensqualität verbessert als auch die Größe von nasalen Polypen reduziert [1]. Nach endoskopischer Sinusoperation verhindern sie das Wiederauftreten von Polypen und sind gut verträglich, mit nur milden bis moderaten Nebenwirkungen [1]. Kochsalzspülungen spielen ebenfalls eine zentrale Rolle in der Behandlung der CRSwNP und werden als Hauptbestandteil der Basistherapie empfohlen [1]. Systemische Kortikosteroide können als Ergänzung zur INCS eingesetzt werden, wobei auf einen kurzzeitigen Einsatz geachtet werden muss [1]. Chirurgische Eingriffe sind bei schwereren Verläufen oder unkontrollierter Erkrankung essenziell, um die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern [1]. Nach der Operation sind INCS und Kochsalzspülungen essenziell, um die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens von Polypen zu reduzieren [1].

Die gepoolte Metaanalyse von ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt positive Effekte von Depemokimab auf die nasalen Polypen, „Geruchsverlust“ und SNOT-22

Viele CRSwNP-Patienten leiden unter erheblichen Beeinträchtigungen des Geruchssinns [25], bis zu einem vollständigem Riechverlust, hervorgerufen durch die Verlegung der Nasenhaupthöhle durch nasale Polypen, sowie die chronischen Entzündungsprozesse der Schleimhaut [26]. Auch immunologische Prozesse an Nervenbahnen des Riechtraktes, die durch proinflammatorische Cytokine induziert werden, werden derzeit ebenfalls als Grund für die Beeinträchtigung des Geruchssinns diskutiert. Der Verlust oder die Verminderung des Geruchssinns ist außerdem ein Faktor, der die ernährungsbezogene Lebensqualität der Patienten mindert [27]. In der Responderanalyse zeigte Depemokimab eine signifikante Verbesserung des VRS-Scores für Geruchsverlust, mit einem Relativen Risiko (RR) [95 %-KI] von: 1,61 [1,20; 2,16]; $p = 0,002$. Dies entspricht einer 61 % höheren Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Geruchsverlustes im Depemokimab + SoC-Arm im Vergleich zum

Placebo + SoC-Arm. Zudem ergab die Analyse eine statistisch signifikante Veränderung des VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (LS MD: -0,18 [-0,32; -0,03]; $p = 0,022$). Die Veränderung des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (LS MD: -0,60 [-1,08; -0,11]; $p = 0,016$).

Depemokimab bewirkte eine langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die sich in einer Vielzahl klinischer Verbesserungen manifestiert. Ein zentrales Korrelat dieser Entzündungskontrolle ist die Reduktion der Nasenpolypen, deren Ausprägung mittels NPS quantifiziert wird. Nasale Polypen sind gestielte oder breitbasige Aufwölbungen, die im Lumen der Nasenneben- oder Haupthöhlen entstehen, mit durchscheinend graugelber, tropfenförmiger Morphologie [Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde [2; 28; 29]. Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, Gesichtsdruck, Geruchsverlust und Nasenlaufen führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [30]. Diese Symptome führen zudem zu sekundären Beeinträchtigungen, darunter eine Verschlechterung der Schlafqualität sowie eine negative Beeinflussung des Asthmas, bedingt durch die fehlende Filterfunktion der Nase, postnasalen Schleimabfluss und Mundatmung [4-7]. Der Nasenpolypenscore ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten. Das RR lag bei 1,42 [1,16; 1,73]; $p < 0,001$, was einer 42 % erhöhten Wahrscheinlichkeit einer NPS-Verbesserung entspricht. Die Veränderung des endoskopischen NPS zu Woche 52 zeigte auch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Depemokimab (LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; $p = 0,004$).

Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und etablierte SNOT-22 deutet auf eine Reduktion der Symptome und eine damit verbundene statistische signifikante Verbesserung der sinusalen Beschwerden und Lebensqualität für die Patienten hin (LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4]; $p = 0,031$), einschließlich signifikanter Verbesserungen in den wichtigen Domänen „Fatigue“ (LS MD: -1,1 [-1,8; -0,3]; $p = 0,010$) und „Auswirkungen auf den Schlaf“ (LS MD: -0,7 [-1,4; -0,1]; $p = 0,023$).

Zusätzlich zeigte Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Bezug auf UE statistisch vergleichbar war, sowohl bei der Gesamtzahl der UE als auch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden keine Todesfälle gemeldet.

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf nach einem alltagsfreundlichen Biologikum mit nur zwei Injektionen pro Jahr, bei hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigt Depemokimab eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer signifikanten Verbesserung des Geruchssinns widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Reduktion des endoskopischen NPS objektiv nachvollziehbar. Darüber hinaus führt Depemokimab zu signifikanten Verbesserungen in wichtigen SNOT-22 Domänen wie „Fatigue“ und „Auswirkungen auf den Schlaf“. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede

zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese patientenrelevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber auch die reduzierte Applikationsfrequenz, haben wichtige Implikationen für die Minderung der Krankheitslast der Patienten und die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet.

Ein großer Teil der Patienten berichtet, dass die regelmäßigen Injektionen mit Biologika ihnen ihre chronische Erkrankung wiederholt präsent machen und setzen die Biologika häufig ab. Dahingegen bedeuten längere Applikationsintervalle, dass Injektionen seltener im Alltag anfallen, weniger in Reisezeiten stören (Lagerung, Flugreisen, Verlust etc.) und Patienten sich für lange Zeiträume nicht aktiv mit diesem Teil ihrer Erkrankung konfrontieren müssen [19; 20]. Zusätzlich geben die Patienten an, dass seltenere Injektionen ihnen einen Teil der emotionalen Belastung abnehmen könnten und sie unter diesen Umständen eher bereit wären, ein Biologikum zu verwenden [19]. Konkret wird eine Injektion alle 6 Monate im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung zur Evaluation des Therapieansprechens als vorteilhaft beschrieben [19; 20]. In einer Kassendatenanalyse zu Asthma-Patienten, blieb nur ungefähr die Hälfte aller Patienten über einen zwölf monatigen Zeitraum den fachinformationsgerechten Dosierungsintervallen durchgehend adhärent [21]. Gleichzeitig zeigen Asthma-Patienten mit schlechteren Adhärenzmustern zu Biologika höhere Raten an Asthma-Exazerbationen und einen höheren Bedarf an OCS [22]. Mit seiner hohen Wirksamkeit, sehr guten Verträglichkeit und nur zwei Injektionen pro Jahr bietet die Behandlung mit Depemokimab für Patienten einen Vorteil, der die Therapietreue erhöhen kann, und dadurch das Problem suboptimaler klinischer Outcomes durch schwankende Therapiepersistenz und -adhärenz adressiert [21; 22]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu langwirksamer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

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.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Moduls ist es, den medizinischen Nutzen von Depemokimab für die betroffene Patientengruppe in der Indikation schwerer CRSwNP, die mit systemischen

Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) im Vergleich zum SoC darzustellen und zu bewerten, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz.

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung von Depemokimab umfasst die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann [31].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Depemokimab 100 mg s.c. als Zusatzmedikation zur Erhaltungstherapie, mit nur zwei subkutanen Injektionen pro Jahr [31].

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.02.2025 folgende zVT bestimmt [32]:

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

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens werden die beiden RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 in einer Meta-Analyse genutzt. In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als Zusatztherapie zum SoC gegen Placebo zusätzlich zum SoC statt. Der SoC beinhaltet die tägliche Anwendung von INCS, und die patientenindividuelle Bereitstellung aller weiteren Therapieoptionen der Leitlinien, wie unter anderem SCS, Antibiotika zur Behandlung der CRSwNP, Kochsalzspülungen und chirurgische Eingriffe gegen nasale Polypen. Andere Biologika waren innerhalb der Studien nicht erlaubt.

GSK sieht im in ANCHOR-1 und ANCHOR-2 bereitgestellten SoC das praxisrelevante, leitliniengerechte konventionelle Spektrum an verfügbaren Therapieoptionen. Trotz der Abwesenheit von Biologika liefern die Studien valide und wichtige Evidenz, da die untersuchten Therapieoptionen den klinischen Alltag realistisch abbilden und den Patienten regelhaft angeboten werden. Dies unterstreicht die Relevanz der Ergebnisse für die Beurteilung von Depemokimab im Kontext anderer etablierter Therapieoptionen. Die Daten aus ANCHOR-1 und ANCHOR-2 sind daher von großer Bedeutung, um die Rolle von Depemokimab als innovative Zusatztherapie zu bewerten und die Versorgung von Patienten mit CRSwNP weiter zu verbessern. GSK legt daher im Rahmen dieses Dossiers einen Vergleich zu einer gemäß Leitlinien relevanten Therapie in der Behandlung der CRSwNP dar.

Patientenrelevante Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA sind zur Bewertung des medizinischen Nutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu

berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus Sicht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar.

Für das vorliegende Modul werden die beiden RCT ANCHOR-1 [33] und ANCHOR-2 [34] mit einer Studiendauer von 52 Wochen herangezogen. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, Intervention, Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die

Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Depemokimab werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Patientenpopulation abweichend
2	Intervention	Depemokimab nach Maßgabe der Fachinformation ([31])	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Intervention gemäß Standardtherapie nach Leitlinie	Intervention abseits der Standardtherapie nach Leitlinie
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkt zu Bewertung der: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
6	Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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 bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Cochrane-Library und MEDLINE am 12.01.2026 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Aufgrund der übersichtlichen Trefferzahl wurde auf einen Indikationsblock sowie auf einen RCT-Filter verzichtet.

Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 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/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (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.

Die Recherche nach Studien wurde entsprechend in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR, CTIS, Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 12.01.2026 durchgeführt. Auf die Suche nach Studien in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) kann verzichtet werden [35].

Die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert und in Abschnitt 4.3.1.1.3 zusammengefasst. Die Suche im Portal der EMA und dem AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

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 –ergebnissen². 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.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

² 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

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.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen 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 Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ beziehungsweise STROBE-Statements⁵ 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.

Es wurden die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Full-Analysis-Set (FAS)-Population

Alle Analysen für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für ANCHOR-1 und ANCHOR-2 anhand der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben, wobei Patienten aus den Studienzentren 255388, 255387 und 255403 aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und Good Clinical Practice (GCP)-Verstößen ausgeschlossen wurden. Die Analysen anhand der FAS-Population werden nach dem Intention to treat (ITT)-Prinzip durchgeführt. Das bedeutet, dass die Patienten entsprechend der Behandlung analysiert wurden, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden.

Safety-Population

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Safety-Population der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben, mit Ausnahme der Patienten an den Studienzentren 255388, 255403 und 255387. Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Um die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien ANCHOR-1, ANCHOR-2 und der gepoolten Analyse zu charakterisieren, werden entsprechende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika beschrieben und dargestellt:

Patientencharakteristika

- Alter (Jahre)
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Körpergewicht (kg)

Krankheitsspezifische Merkmale

- Erkrankungsdauer mit nasalen Polypen (Jahre)
- Erkrankungsdauer mit CRS (Jahre)
- Anzahl vorangegangener Nasenpolypenoperationen
- Zuletzt durchgeführter nasenchirurgischer Eingriff
- Anzahl vorangegangener Therapien mit SCS gegen nasale Polypen in den letzten 12 Monaten
- Verwendung von SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren
- Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS
- IgE (μmL)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (GI/L)
- Verwendung von INCS zu Baseline
- Vorhandene Diagnose von Analgetika-induziertem Asthma (AERD) zu Baseline

Stratifikationsfaktoren

In den Studie ANCHOR-1 sowie ANCHOR-2 wurde bei der Randomisierung der Patienten eine Stratifizierung basierend auf dem Auftreten vorangegangener Nasenpolypenoperationen durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

- **Mortalität**
 - Todesfälle
- **Morbidität**
 - Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS
 - Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS
 - Gesamter Symptomeindruck (VAS)
 - Nasale Obstruktion (VAS)
 - Nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Geruchsverlust, Gesichtsschmerz, Schleim im Rachen (VRS)
 - Notwendige Nasenpolypenoperationen
 - Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - SNOT-22
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - SF-36
 - WPAI-GH (Frage 6)
- **Sicherheit**
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate schwerwiegende UE
 - Therapieabbrüche wegen UE

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wurde in den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Die Mortalität wurde in den Studien nicht explizit erhoben. Todesfälle wurden als SUE berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Die Mortalität ist per Definition patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS

Mithilfe des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) wird die Größe und Ausprägung der Nasenpolypen der Patienten quantifiziert. Diese Methodik wird regelhaft zur Therapiekontrolle und zur weiteren Therapieentscheidung angewendet. Bei dieser Methode befindet sich der Patient in aufrechter Position, und wird instruiert, während der Durchführung durch den Mund zu atmen [36]. Das Endoskop wird durch den unteren Meatus und die untere Nasenmuschel in Richtung Nasopharynx geführt [36]. Danach wird das Endoskop lateral und medial zur mittleren Nasenmuschel gerichtet, um die Nasenpolypen im Verhältnis zu verschiedenen anatomischen Landmarken zu beurteilen [36]. Die European Forum For Research And Education (EUFOREA) führt die Reduktion der Größe der nasalen Polypen gemessen mittels NPS als eines der Response-Kriterien für Biologika auf [37].

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

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

Tabelle 4-3: Beschreibung des Nasenpolypenscores

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

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Nasale Polypen sind gestielte oder breitbasige Aufwölbungen, die im Lumen der Nasenneben- oder Haupthöhlen entstehen, mit durchscheinend graugelber, tropfenförmiger Morphologie [2; 28; 29]. Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, nasalem Druck und Gesichtsdruck, Geruchs- und Geschmacksverlust und Nasenlaufen führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [30]. Daneben führt die mechanische Verlegung des ostiomeatalen Komplexes im mittleren Meatus zu einer Ventilations- und Drainagestörung und unterhält so den Erkrankungsprozess [2]. Der Nasenpolypenscore ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten.

Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS

Eine VAS wurde verwendet, um Daten zu den von den Patienten empfundenen Symptomen der nasalen Obstruktion, als auch zum Gesamteindruck der Symptome der CRSwNP zu erheben. Die VAS zur nasalen Obstruktion wurde über das eDiary morgens bei Screening und zu den Visiten in Woche 0, Woche 24, Woche 52) und falls zutreffend bei der Abbruchvisite (Woche 26 oder Woche 52) erhoben, während die VAS zum Gesamteindruck täglich morgens von Screening bis Ende der Behandlung erhoben wurde.

Die Messskala der VAS reicht von 0 bis 100, mit einer genügend kleinen Unterteilung, damit die Patienten alle Abstufungen angeben können. Der Patient wählte dabei einen Punkt auf der Linie, der die insgesamt wahrgenommene Schwere der Symptome über die letzten 24 Stunden widerspiegelt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten

Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet „so schlecht, wie man es sich vorstellen kann“. Für diese Methode der Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird [38-41]. Die VAS-Werte, die im eDiary gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt, mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen also von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann).

Neben der VAS wurde eine Verbal Response Scale (VRS) zur individuellen Erhebung der Symptome „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“ und „Schleim im Rachen“ verwendet. Die VRS wurde analog zur VAS täglich morgens im eDiary erhoben, über den gesamten Zeitraum von Screening bis Ende der Behandlung.

Für die VRS wurde eine 4-Punkte Likert-Skala von 0-3 verwendet, mit der Anweisung, die schwerste Ausprägung der Symptome während der letzten 24 Stunden zu bewerten. Die entsprechenden Antwortkategorien waren: „Keine Symptome“, „Milde Symptome“, „Moderate Symptome“ und „Schwere Symptome“. Die Patienten erhielten zum Start eine Einweisung in die korrekte Verwendung der Skala.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Die VAS ist ein Messinstrument zur Quantifizierung subjektiver Charakteristika und Einstellungen, die anderweitig nicht direkt gemessen werden können [42]. Die aktuelle EPOS2020-Leitlinie empfiehlt die VAS unter anderem zur Quantifizierung der nasalen Obstruktion [1]. Diese Empfehlungen werden weiterhin durch die neuere EPOS2020/EUFOREA Expert Opinion zu Therapiezielen in der CRSwNP unterstützt [43]. Da es sich bei den Symptomen um von den Patienten berichtete Gesundheitszustände handelt, sind diese patientenrelevant.

Die zusätzliche Verwendung einer VRS, neben der VAS, zur Erhebung der Symptomschwere fand gemäß Food and Drug Administration (FDA) Guideline zur Entwicklung von Medikamenten für CRSwNP statt [44]. Darin wird die Erhebung der nasalen Obstruktion mithilfe einer 4-Punkte Likert-Skala, neben dem NPS, als ko-primärer Endpunkt empfohlen [44]. Die 4-Punkte Likert-Skala konnte als leicht verständliche und gut anwendbare Skala zur Erhebung der Symptome von Patienten mit CRS identifiziert werden [45]. Eine weitere Untersuchung bestätigt die Inhaltsvalidität der Auswahl der Symptome [46]. In Interviews wurden Patienten mit CRSwNP, die bereits zur Entfernung von NP operiert wurden, oder über mindestens drei zusammenhängende Tage in den letzten zwei Jahren SCS gegen ihre CRSwNP einnehmen mussten, bezüglich ihrer Hauptsymptome befragt [46]. Der Großteil der Patienten berichtete dabei „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“ und „Schleim im Rachen“ spontan von sich aus [46]. Die nasale Obstruktion wurde von nahezu allen Patienten als eines ihrer Hauptsymptome aufgeführt [46]. Die „Concept Saturation“, also die Vollständigkeit der wichtigsten Symptome der CRSwNP, konnte in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden [46]. Die Symptomerhebung mittels verbaler Antwortskalen ist vom G-BA bereits in verschiedenen Varianten anerkannt worden, sowohl generisch als auch

krankheitsspezifisch [47-51]. Wie auch die VAS ist die VRS eine unmittelbar durch den Patienten berichtete Bewertung der wichtigsten Symptome der CRSwNP und daher ein patientenrelevanter und valider Endpunkte.

Nasenpolypenoperationen

Ein Teil der Behandlung von CRSwNP sind Operationen bei schwereren Symptomen oder starker Beeinträchtigung der Lebensqualität [1; 2]. Bei jeder Visite wurde erfasst, ob der Patient auf einer Warteliste für eine Nasenpolypenoperation steht oder ob er sich einer tatsächlich dokumentierten Nasenpolypenoperation unterzogen hat. Als Endpunkt im Rahmen dieser Studie war eine Nasenpolypenoperation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Der Endpunkt umfasste demnach invasive Eingriffe. Die Erweiterung der Luftwege in der Nasennebenhöhle (z.B. Ballon-Sinuplastie) wurde in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Maßnahmen, die an demselben Tag stattfanden, wurden als derselbe chirurgische Eingriff angesehen.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Nasenpolypenoperationen sind stark invasive Eingriffe und damit per se patientenrelevant. Standard in der operativen Behandlung der Nasennebenhöhlen ist derzeit die endoskopische endonasale Chirurgie [2]. Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie als total intravenöse Anästhesie (TIVA) [52]. Die überwiegende Mehrzahl der Eingriffe erfolgt über eine stationäre Behandlung. In 7–9 % der Fälle muss mit stärkeren perioperativen Blutungen gerechnet werden. Es kommt zu ca. 1 % schweren und ca. 7 % leichten operativen Komplikationen. Bei ambulanter Durchführung sinunasaler Operationen bei ausgewählten Patienten kam es zu einer ungeplanten stationären Aufnahme in ca. 1-3 % bzw. zu einer Inanspruchnahme des ärztlichen Notdienstes in 5 % der Fälle. Besonders wiederholte Eingriffe werden mit sinkendem Erfolg verbunden, bei gleichzeitig höheren Risiken für UE [53; 54]. Die Erfassung solch invasiver Eingriffe und auch ob ein für einen Patienten der unmittelbar anstehende Bedarf existiert, also ein Wartelistenplatz in Anspruch genommen wird, sind patientenrelevante Ziele.

SNOT-22

Der Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) ist ein qualitativ hochwertiger und weit verbreiteter 22 Items umfassender Fragebogen zur Erfassung der spezifischen Symptome und der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis [55]. Er ist als Patient Reported Outcome (PRO) zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität validiert [47; 48; 56; 57]. Der SNOT-22 ist im Rahmen des Dossiers der Kategorie Morbidität zugeordnet, da er die krankheitsspezifischen Symptome bei CRSwNP sowie deren Auswirkungen auf das Leben der Patienten erfasst. Er bildet insbesondere den subjektiven Leidensdruck und funktionelle Einschränkungen im Alltag ab.

Die 22 Items des SNOT-22 wurden von den Patienten selbst ausgefüllt. Die Patienten haben die Schwere ihrer Erkrankung für jedes der 22 Items über die letzten zwei Wochen anhand einer 6-Punkte Likert-Skala von 0 bis 5 bewertet (0 = ein Problem; 1 = sehr geringes Problem; 2 = kleines Problem; 3 = mittelgradiges Problem; 4 = hochgradiges Problem; 5 = schlechter kann es nicht mehr werden). Der Gesamtscore für den SNOT-22 reicht von 0 bis 110, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere, negative Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten anzeigt [58]. Neben dem Gesamtscore bietet der SNOT-22 zwei Zusammenfassungswerte für Symptome und Auswirkungen sowie sechs Bereichswerte, die nasale Symptome, Ohr- und Gesichtssymptome, nicht-nasale Symptome, Fatigue, Auswirkungen auf den Schlaf und das emotionale Wohlbefinden bewerten.

Der SNOT-22 wurde im vorliegenden Dossier sowohl bezüglich der Veränderung im Vergleich zu Baseline als auch in einer Responderanalyse unter Verwendung ein präspezifizierten Responsekriteriums. Als Responder wurden Patienten mit einem SNOT-22 Score von ≥ 28 Einheiten unter dem Baselinewert definiert. Psychometrische Analysen aus der Studie SYNAPSE (205687) legen nahe, dass eine Verringerung um 28 Einheiten oder mehr als klinisch bedeutsame Veränderung für den Patienten angesehen wird [59].

In den Studie ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurde der Fragebogen durch den Patienten direkt im eDiary ausgefüllt und zu den jeweiligen Visiten in Woche 0 bis Woche 52 erhoben.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der SNOT-22 wird als geeigneter Fragebogen im Management der CRS empfohlen und seine routinemäßige Verwendung wird als Instrument zur Bewertung der Ergebnisse bei Nasenpolypen empfohlen [60; 61]. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit kann er auch in der klinischen Routine genutzt werden [57]. Da mit dem SNOT-22 Symptome der CRS und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten gemessen werden, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Der SNOT-22 ist ein valider Fragebogen zur Erhebung rhinosinuitisspezifischer Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen als geeignet anerkannt [47; 48].

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 v2

Der 36-Item Short Form Health Survey (SF-36 v2) ist ein in der Nutzenbewertung etabliertes generisches Instrument bestehend aus 36 Items, der die HRQoL in einer Vielzahl von Situationen erfasst [62; 63]. Der SF-36 v2 erfasst 8 Gesundheitsdomänen mit einer Recall-Periode von 4 Wochen:

- Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsproblemen (körperliche Funktionsfähigkeit);
- Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen (soziale Funktionsfähigkeit);
- Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion);
- Körperliche Schmerzen;
- Allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden);
- Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen (emotionale Rollenfunktion);
- Energie und Müdigkeit (Vitalität);
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Die Gesundheitsdomänen werden als normbasierte Werte (Norm-Based Scoring) bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Der SF-36 v2 hat außerdem zwei Summenscores: Der mentale Summenscore (Mental Component Score, MCS) und der körperliche Summenscore (Physical Component Score, PCS).

Im Dossier wurde der SF-36 v2 sowohl bezüglich der Veränderung im Vergleich zu Baseline als auch in einer Responderanalyse unter Verwendung eines Responsekriteriums nach IQWiG-Methodik (15 % der Skalenspannweite) ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SF-36 v2 PCS Score von $\geq 9,4$ Einheiten und MCS Score von $\geq 9,6$ Einheiten unter dem Baselinewert definiert.

Der Fragebogen wurde vom Patienten elektronisch in Woche 0, Woche 4, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 ausgefüllt.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der SF-36 v2 ist ein generischer und international anerkannter Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Mehrere Studien haben eine hohe interne Validität und Zuverlässigkeit des SF-36 v2 bei Patienten mit nasalen Polypen nachgewiesen [64-66]. Außerdem wurde er bereits in früheren Nutzenbewertungen als valide bewertet [48].

WPAI-GH (Frage 6)

Der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-GH)-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen. Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen [67; 68].

Der WPAI-GH konnte selbstständig durchgeführt werden und bestand aus 6 Fragen, die Abwesenheitszeiten, Zeiten der Anwesenheit, Verlust an Produktivität insgesamt, und eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten erfassten. Der Endpunkt „Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten“, der mittels Frage 6 erhoben wird, ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Recall-Periode für diese Frage beträgt 7 Tage. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100 %), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt [67; 68]. Der Fragebogen wurde von den Patienten direkt im eDiary in Woche 0, Woche 4, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 beantwortet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der WPAI-GH ist ein etabliertes Bewertungsinstrument, das für zahlreiche Indikationen validiert wurde [69; 70].

Die Erfassung von Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten ist für Patienten von hoher Bedeutung, da sie unmittelbar erlebt werden und häufig mit einer erhöhten Krankheitslast einhergehen. Solche Einschränkungen wirken sich nicht nur auf die körperliche Leistungsfähigkeit, sondern auch auf das psychische Wohlbefinden aus und können die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich beeinträchtigen [71]. Daher ist die mit dem WPAI-GH (Frage 6) gemessene Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch die vorliegende Erkrankung oder deren Symptome in höchstem Maße patientenrelevant. Der G-BA hat den Endpunkt WPAI-GH (Frage 6) bereits in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt und für die frühe Nutzenbewertung herangezogen [72; 73].

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

UE waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Ein

UE kann demnach ein ungünstiges und ungewolltes Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder eine Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung einer Studienintervention assoziiert ist.

Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren für die Ermittlung, Dokumentation und Meldung von Ereignissen verantwortlich, die der Definition eines UE oder SUE entsprachen. Gemeldete Ereignisse wurden im electronic Case Report Form (eCRF) erfasst. Informationen zu UE wurden von Beginn der Studienintervention (Woche 0) bis zur Follow-up Visite (Woche 56) gesammelt.

Die UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 26.1 (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) kodiert.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Auch gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, vorliegt [74].

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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

⁶ 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.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} 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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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^{10,6} 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.

Die klinischen Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 sind zeitgleich durchgeführte, 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Beide Studien basieren auf ähnlichen

⁷ 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.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (SAP) mit identischen Einschlusskriterien und der gleichen Operationalisierung der Endpunkte. Die Studien sind auch hinsichtlich der Fragestellung und Intervention identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Depemokimab bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, untersuchen.

Aufgrund der identischen Indikation und betrachteten Behandlungsarme, der ähnlichen Designs und Hypothesenstellung sowie vergleichbarer Patientenkollektive der beiden Studien ist eine Meta-Analyse methodisch gerechtfertigt. Wie in den IQWiG-Methoden empfohlen, wird auf eine statistische Zusammenfassung bei zu großer Heterogenität von Ergebnissen verzichtet.

Die Meta-Analysen im vorliegenden Modul basieren auf den gepoolten IPD der Einzelstudien ANCHOR-1 und ANCHOR-2. Sowohl das IQWiG als auch die Cochrane Collaboration sehen die Verwendung von IPD in Meta-Analysen als Mittel der Wahl bei der Durchführung der statistischen Analysen. Systematische Unterschiede bezüglich Patientencharakteristika, Interventionen und patientenrelevanter Endpunkte, sowohl aus klinischer als auch aus methodischer Sicht, sind aufgrund der ähnlichen Studienprotokolle, identischer Einschlusskriterien und gleicher Operationalisierungen nicht zu erwarten.

Statistische Methodik der Meta-Analyse:

Die Effektschätzer werden auf Basis der gepoolten Daten berechnet. Für stetige Variablen wird die Veränderung im Vergleich zu Baseline mittels eines Mixed Models Repeated Measures (MMRM) analysiert, das die Kovariablen Studie, Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen, Studienvisite berücksichtigt. Das MMRM schließt auch Interaktionen zwischen Baseline und Studienvisite sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite ein. Der Behandlungseffekt wird als Differenz der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zwischen Depemokimab und Placebo ermittelt, wobei das korrigierte Hedges' g und das zugehörige 95% Konfidenzintervall (KI) aus den Least Square Mean (LS Mean) und den Standardfehlern (SE) berechnet werden.

Die Meta-Analyse für binäre Variablen (Responderanalysen) basiert auf einem Generalized Linear Mixed Model (GLMM) mit einer Logit-Link-Funktion, wobei die gleichen Kovariablen wie zuvor berücksichtigt werden. Der Behandlungseffekt wird durch Odds Ratios (OR) und relative Risiken (RR) sowie deren 95 % KI und p-Werte gemessen. Ein logistisches Regressionsmodell (für OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (für RR) werden verwendet.

Für die Jahresrate wird ein Generalized Linear Model (GLM) mit einer Negativ-Binomialverteilung verwendet. Die Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation wird mittels eines „Cox proportional hazards models“ analysiert; in beiden Analysen werden die gleichen Kovariablen berücksichtigt.

Die Analyse der UE wird analog zu den Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. OR, Risikodifferenzen (RD) und RR werden basierend auf Häufigkeiten mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet. Bei gepoolten Daten sind KIs asymptotisch und werden von

Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Das Odds Ratio ergibt sich aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit einer logarithmischen Verknüpfung.

Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (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.

Nicht zutreffend.

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 darstellen¹¹. 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)¹² 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)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ 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 ist¹⁶.

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).

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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^{17, 18, 19}

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.

Nicht zutreffend.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ 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 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ANCHOR-1 (217095)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	SoC + Depemokimab, SoC + Placebo
ANCHOR-2 (218079)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	SoC + Depemokimab, SoC + Placebo

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

Die Information hat den Stand vom 12.01.2026.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	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.

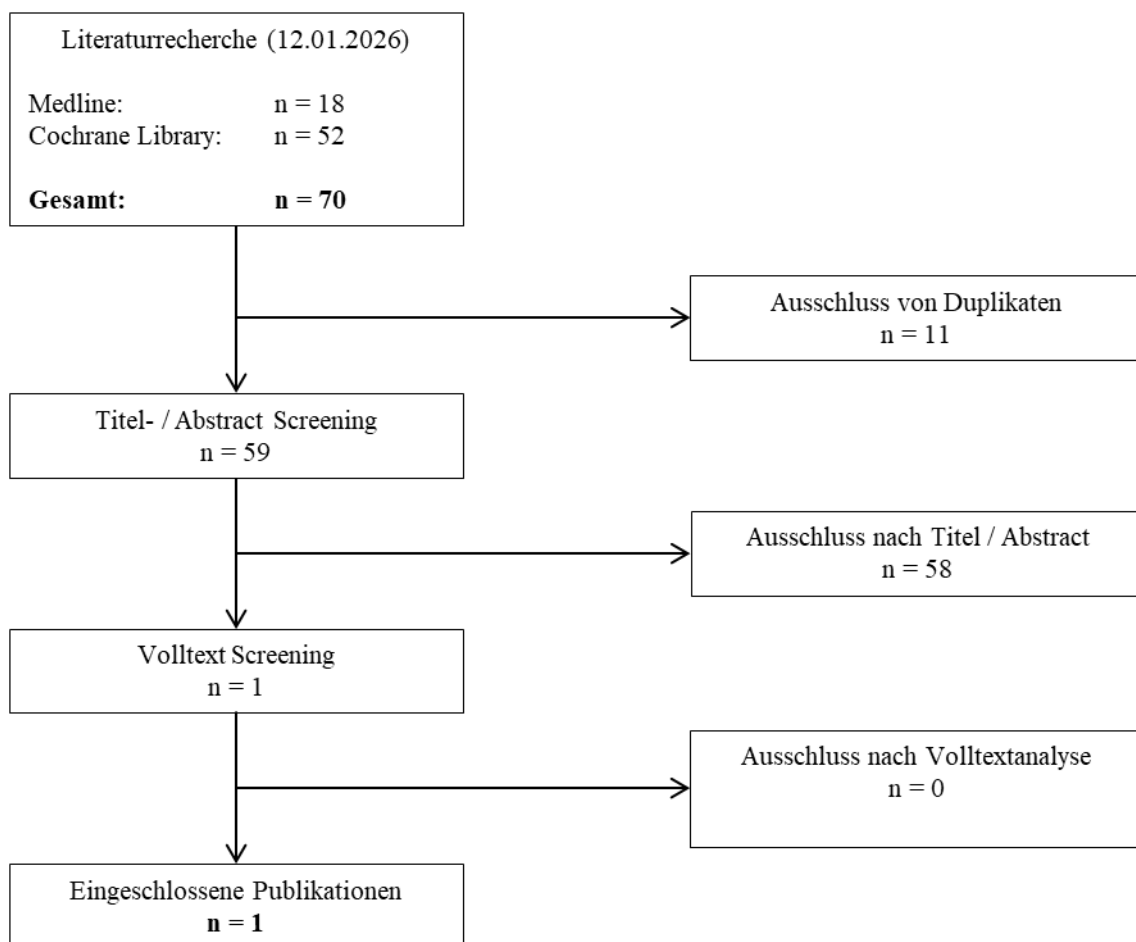


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 70 Treffer. Nach Ausschluss von 11 Duplikaten wurden die verbleibenden 59 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach

Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 58 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde eine Publikation im Volltext gesichtet und als relevant eingeschlossen. Diese Publikation bezieht sich auf die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 [75].

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 Studienregiste/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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ANCHOR-1 (217095)	NCT05274750 [76] EudraCT: 2021-005037-16 [77]	ja	ja	abgeschlossen
ANCHOR-2 (218079)	NCT05281523 [78] EudraCT: 2021-005055-36 [79]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Tabelle 4-6 hat den Stand 12.01.2026.

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 4-4) 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 4-7: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Tabelle 4-7 hat den Stand 12.01.2026.

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 4-8: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ANCHOR-1 (217095)	ja	ja	nein	ja [33]	ja [76; 77]	ja [75]
ANCHOR-2 (218079)	ja	ja	nein	ja [34]	ja [78; 79]	
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ANCHOR-1 (217095)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre), schwere CRSwNP trotz SoC, mit einem bilateralen NPS von mindestens 5 (maximal 8 möglich, mindestens 2 pro Nasenhöhle). Patienten hatten min. eine Nasenpolypenoperation und/oder an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren SCS zur Behandlung von nasalen Polypen und/oder eine medizinische Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS	Randomisierte Patienten: SoC + Depemokimab (n = 143) SoC + Placebo (n = 133) Full Analysis Set (FAS): SoC + Depemokimab (n = 143) SoC + Placebo (n = 128)	Run-in: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	82 Zentren in 11 Ländern: Argentinien, China, Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Spanien, UK), Japan, Kanada, USA, 22. April 2022 – 27. August 2024	Ko-primäre Endpunkte: - Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 52 (zentral bestimmt) - Veränderung des mittleren Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline Sekundäre & weitere Endpunkte: - Notwendige Nasenpolypenoperationen - Symptome (VAS): „Gesamteindruck der Symptome“, „Nasale Obstruktion“ - Symptome (VRS): „Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“, „Schleim im Rachen“ - SNOT-22 - SF-36 - WPAI-GH (Frage 6) - Sicherheit

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ANCHOR-2 (218079)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre), schwere CRSwNP trotz SoC, mit einem bilateralen NPS von mindestens 5 (maximal 8 möglich, mindestens 2 pro Nasenhöhle). Patienten hatten min. eine Nasenpolypenoperation und/oder an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren SCS zur Behandlung von nasalen Polypen und/oder eine medizinische Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS.	Randomisierte Patienten: SoC + Depemokimab (n = 132) SoC + Placebo (n = 132) Full Analysis Set (FAS): SoC + Depemokimab (n = 129) SoC + Placebo (n = 128)	Run-in: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	74 Zentren in 9 Ländern: China, Europa (Italien, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien), Japan, , Türkei, USA, 18. April 2022 – 06. August 2024	Ko-primäre Endpunkte: - Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 52 (zentral bestimmt) - Veränderung des Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline Sekundäre & weitere Endpunkte: - Notwendige Nasenpolypenoperationen - Symptome (VAS): „Gesamteindruck der Symptome“, „Nasale Obstruktion“ - Symptome (VRS): „Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“, „Schleim im Rachen“ - SNOT-22 - SF-36 - WPAI-GH (Frage 6) - Sicherheit
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Depemokimab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ANCHOR-1	Depemokimab 100 mg s.c. einmal alle 26 Wochen (Woche 0 und Woche 26)	Placebo s.c. einmal alle 26 Wochen (Woche 0 und Woche 26)	<u>Vorbehandlung:</u> Patienten mussten im Vorfeld der Studie eine tägliche Behandlung mit INCS benötigen (unter Einschluss intranasaler Kortikosteroid-Duschen/Spülungen), und das mindestens über die letzten 8 Wochen vor Screening hinweg. Dies galt nicht für Patienten in Japan. Patienten mussten im Vorfeld bereits nasenchirurgische Operationen zur Entfernung von nasalen Polypen gehabt haben und/oder an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren SCS zur Behandlung von nasalen Polypen verwendet haben und/oder medizinisch nicht geeignet für die Behandlung mit SCS sein oder eine Intoleranz gegen SCS aufweisen. <u>Behandlung:</u> Während der Behandlungsphase wurden insgesamt 2 Dosen des Studienmedikaments s.c. verabreicht: in Woche 0 und Woche 26. Über die gesamte Studie hinweg sollten die Patienten außerdem mit der ortsüblichen SoC behandelt werden. SoC kann INCS, Kochsalz-Nasenspülungen, kurzzeitige Therapien mit SCS (außer während der Run-In-Phase) und/oder Antibiotika beinhalten. Mit Ausnahme der Patienten in Japan, sollten alle Patienten INCS über den Studienverlauf hinweg nehmen. Wenn Patienten in Japan auf INCS wechselten, sollten INCS über den restlichen Verlauf beibehalten werden. Patienten, die inhalative Kortikosteroide mit Ausatmung durch die Nase ICS/ETN als Behandlungsmethode für ihr Asthma und NP-Erkrankung verwendeten, sollten diese Methode über den Verlauf der Studie beibehalten. Der Start oder Änderungen in der Dosierung einer bestehenden Allergen-

Studie	Depemokimab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Immuntherapie waren während der Studie nicht gestattet. Der Start oder Änderungen in der Dosierung in der Behandlung mit einem LTRA während der Studie waren gestattet. <u>Nachbeobachtung:</u> Die Patienten absolvierten eine 4-wöchige Follow-up-Phase nach der Exit-Visite (Woche 52) mit einer Follow-Up Visite zu Woche 56.
ANCHOR-2	Siehe ANCHOR-1		
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ANCHOR-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 271)
	Depemokimab (N = 143)	Placebo (N = 128)	
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre) ^a			
n	143	128	271
MW (SD)	54,1 (13,37)	52,9 (13,49)	53,5 (13,42)
Median	55,0	55,0	55,0
Min; Max	(20; 93)	(19; 78)	(19; 93)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	98 (69 %)	90 (70 %)	188 (69 %)
Weiblich	45 (31 %)	38 (30 %)	83 (31 %)
Abstammung, n (%)			
Weiß	139	124	263
Asiatisch	97 (70 %)	88 (71 %)	185 (70 %)
Schwarz oder Afroamerikanisch	37 (27 %)	30 (24 %)	67 (25 %)
Unbekannt	4 (3 %)	2 (2 %)	6 (2 %)
	1 (<1 %)	4 (3 %)	5 (2%)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	139	123	262
Nicht Hispanisch oder Latino	26 (19 %)	24 (20 %)	50 (19 %)
Unbekannt	112 (81 %)	98 (80 %)	210 (80 %)
	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Region, n (%)			
Europa	143	128	271
USA	51 (36 %)	46 (36 %)	97 (36 %)
Rest der Welt	11 (8 %)	10 (8 %)	21 (8 %)
	81 (57 %)	72 (56 %)	153 (56 %)

ANCHOR-1 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 271)
	Depemokimab (N = 143)	Placebo (N = 128)	
Körpergewicht (kg)			
n	143	128	271
MW (SD)	79,10 (15,944)	79,80 (16,520)	79,43 (16,193)
Median	78,20	77,85	78,10
Min; Max	(47,5; 121,0)	(40,0; 148,9)	(40,0; 148,9)
Krankheitsspezifische Merkmale			
Erkrankungsdauer mit NP (Jahre)			
n	143	128	271
< 1	6 (4 %)	10 (8 %)	16 (6 %)
≥ 1 bis < 5	40 (28 %)	25 (20 %)	65 (24 %)
≥ 5 bis < 10	20 (14 %)	27 (21 %)	47 (17 %)
≥ 10 bis < 15	25 (17 %)	20 (16 %)	45 (17 %)
≥ 15 bis < 20	13 (9 %)	14 (11 %)	27 (10 %)
≥ 20 bis < 25	18 (13 %)	18 (14 %)	36 (13 %)
≥ 25	21 (15 %)	14 (11 %)	35 (13 %)
MW (SD)	13,451 (12,1230)	12,344 (10,0857)	12,928 (11,2003)
Erkrankungsdauer mit CRS (Jahre)			
n	143	128	271
< 1	4 (3 %)	6 (5 %)	10 (4 %)
≥ 1 bis < 5	37 (26 %)	25 (20 %)	62 (23 %)
≥ 5 bis < 10	20 (14 %)	21 (16 %)	41 (15 %)
≥ 10 bis < 15	24 (17 %)	25 (20 %)	49 (18 %)
≥ 15 bis < 20	12 (8 %)	14 (11 %)	26 (10 %)
≥ 20 bis < 25	18 (13 %)	16 (13 %)	34 (13 %)
≥ 25	28 (20 %)	21 (16 %)	49 (18 %)
MW (SD)	15,511 (14,1261)	14,242 (11,4867)	14,912 (12,9388)
Anzahl vorangegangener Nasenpolypenoperationen , n (%)			
n	143	128	271
0	53 (37 %)	47 (37 %)	100 (37 %)
1	51 (36 %)	47 (37 %)	98 (36 %)
2	20 (14 %)	13 (10 %)	33 (12 %)
3	12 (8 %)	11 (9 %)	23 (8 %)
4	2 (1 %)	6 (5 %)	8 (3 %)
5	2 (1 %)	3 (2 %)	5 (2 %)
> 5	3 (2 %)	1 (<1 %)	4 (1 %)
Zuletzt durchgeführter nasenchirurgischer Eingriff, n (%)			
n	90	81	171
Nasale Polypektomie mit FESS	53 (59 %)	53 (65 %)	106 (62 %)
Nasale Polypektomie, einfach, ohne FESS	17 (19 %)	16 (20 %)	33 (19 %)
Sinuplastie ohne Entfernung von Gewebe (bspw. Ballon-Sinuplastie)	1 (1 %)	0	1 (< 1 %)
Anderer nasenchirurgischer Eingriff	5 (6 %)	3 (4 %)	8 (5 %)
Unbekannt	14 (16 %)	9 (11 %)	23 (13 %)

ANCHOR-1 FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 271)
	Depemokimab (N = 143)	Placebo (N = 128)	
Anzahl vorangegangener Therapien mit SCS gegen nasale Polypen in den letzten 12 Monaten , n (%)			
n	143	128	271
0	38 (27 %)	43 (34 %)	81 (30%)
1	74 (52 %)	48 (38 %)	122 (45 %)
2	17 (12 %)	18 (14 %)	35 (13 %)
> 2	14 (10 %)	19 (15 %)	33 (12 %)
Verwendung von SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren, n (%)			
n	143	128	271
Ja	109 (76 %)	96 (75 %)	205 (76 %)
Nein	34 (24 %)	32 (25 %)	66 (24 %)
Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS, n (%)			
n	143	128	271
Ja	5 (3 %)	6 (5 %)	11 (4 %)
Nein	138 (97 %)	122(95 %)	260 (96 %)
Gesamt-IgE (µ/mL)			
n	141	127	268
Geometrischer MW (SD logs)	142,94 (1,491)	139,88 (1,265)	141,48 (1,386)
Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (GI/L)			
n	143	128	271
Geometrischer MW (SD logs)	0,319 (0,9233)	0,359 (0,8539)	0,337 (0,8916)
Verwendung von INCS zu Baseline, n (%)			
n	143	128	271
Ja	139 (97 %)	126 (98 %)	265 (98 %)
Nein	4 (3 %)	2 (2 %)	6 (2 %)
Vorhandene Diagnose von AERD zu Baseline, n (%)			
n	143	128	271
Ja	26 (18 %)	17 (13 %)	43 (16 %)
Nein	115 (80 %)	110 (86 %)	225 (83 %)
Nicht erfasst	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
a: Das Alter wurde imputiert, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht angegeben wurde. Die Prozentsätze werden auf der Basis von „n“ berechnet. Baseline-Eosinophilenwerte von 0 GI/L werden mit einem Wert von 0,005 GI/L imputiert. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [33]			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ANCHOR-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 257)
	Depemokimab (N = 129)	Placebo (N = 128)	
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre) ^a n MW (SD) Median Min; Max	129 50,5 (12,95) 50,0 (20; 82)	128 50,4 (12,98) 50,0 (23; 78)	257 50,4 (12,94) 50,0 (20; 82)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	129 89 (69 %) 40 (31 %)	128 88 (69 %) 40 (31 %)	257 177 (69 %) 80 (31 %)
Abstammung, n (%) Weiß Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Amerikanische oder alaskische Ureinwohner	129 99 (77 %) 27 (21 %) 2 (2 %) 1 (< 1 %)	128 98 (77 %) 26 (20 %) 3 (2 %) 1 (< 1 %)	257 197 (77 %) 53 (21 %) 5 (2 %) 2 (< 1 %)
Ethnie, n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Unbekannt	129 6 (5) 123 (95) 0	128 5 (4) 123 (96) 0	257 11 (4) 246 (96) 0
Region, n (%) Europa USA Rest der Welt	129 83 (64) 10 (8) 36 (28)	128 83 (65) 10 (8) 35 (27)	257 166 (65) 20 (8) 71 (28)
Körpergewicht (kg) n MW (SD) Median Min; Max	129 78,96 (16,045) 77,00 (45,9; 145,0)	128 79,92 (18,928) 76,90 (42,4; 140,6)	257 79,44 (17,513) 77,00 (42,4; 145,0)
Krankheitsspezifische Merkmale			
Erkrankungsdauer mit nasale Polypen (Jahre) n < 1 ≥ 1 bis < 5 ≥ 5 bis < 10 ≥ 10 bis < 15 ≥ 15 bis < 20 ≥ 20 bis < 25 ≥ 25 MW (SD)	129 4 (3 %) 29 (22 %) 31 (24 %) 28 (22 %) 17 (13 %) 10 (8 %) 10 (8 %) 11,245 (8,4786)	128 6 (5 %) 29 (23 %) 30 (23 %) 29 (23 %) 12 (9 %) 9 (7 %) 13 (10 %) 11,020 (8,9764)	257 10 (4 %) 58 (23 %) 61 (24 %) 57 (22 %) 29 (11 %) 19 (7 %) 23 (9 %) 11,133 (8,7137)

ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 129)	Placebo (N = 128)	Gesamt (N = 257)
Erkrankungsdauer mit CRS (Jahre)			
n	129	128	257
< 1	4 (3 %)	5 (4 %)	9 (4 %)
≥ 1 bis < 5	27 (21 %)	27 (21 %)	54 (21 %)
≥ 5 bis < 10	30 (23 %)	29 (23 %)	59 (23 %)
≥ 10 bis < 15	28 (22 %)	28 (22 %)	56 (22 %)
≥ 15 bis < 20	18 (14 %)	13 (10 %)	31 (12 %)
≥ 20 bis < 25	10 (8 %)	9 (7 %)	19 (7 %)
≥ 25	12 (9 %)	17 (13 %)	29 (11 %)
MW (SD)	11,623 (8,5441)	12,153 (10,1405)	11,887 (9,3587)
Anzahl vorangegangener Nasenpolypenoperationen , n (%)			
n	129	128	257
0	46 (36 %)	49 (38 %)	95 (37 %)
1	38 (29 %)	39 (30 %)	77 (30 %)
2	21 (16 %)	20 (16 %)	41 (16 %)
3	13 (10 %)	13 (10 %)	26 (10 %)
4	8 (6 %)	1 (< 1 %)	9 (4 %)
5	2 (2 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
> 5	1 (< 1 %)	5 (4 %)	6 (2 %)
Zuletzt durchgeführter nasenchirurgischer Eingriff, n (%)			
n	83	79	162
Nasale Polypektomie mit FESS	52 (63 %)	50 (63 %)	102 (63 %)
Nasale Polypektomie, einfach, ohne FESS	22 (27 %)	17 (22 %)	39 (24 %)
Sinuplastie ohne Entfernung von Gewebe (bspw. Ballon-Sinuplastie)	0	1 (1 %)	1 (< 1 %)
Anderer nasenchirurgischer Eingriff	2 (2 %)	3 (4 %)	5 (3 %)
Unbekannt	7 (8 %)	8 (10 %)	15 (9 %)
Anzahl vorangegangener Therapien mit SCS gegen nasale Polypen in den letzten 12 Monaten , n (%)			
n	129	128	257
0	38 (29 %)	47 (37 %)	85 (33 %)
1	62 (48 %)	57 (45 %)	119 (46 %)
2	13 (10 %)	12 (9 %)	25 (10 %)
> 2	16 (12 %)	12 (9 %)	28 (11 %)
Verwendung von SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren, n (%)			
n	129	127	256
Ja	97 (75 %)	92 (72 %)	189 (74 %)
Nein	32 (25 %)	35 (28 %)	67 (26 %)
Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS, n (%)			
n	129	127	256
	8 (6 %)	5 (4 %)	13 (5 %)
	121 (94 %)	122 (96 %)	243 (95 %)

ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 129)	Placebo (N = 128)	Gesamt (N = 257)
Ja Nein			
Gesamt-IgE (µ/mL) n Geometrischer MW (SD logs)	129 114,58 (1,224)	126 116,28 (1,253)	255 115,42 (1,236)
Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline (GI/L) n Geometrischer MW (SD logs)	129 0,375 (0,6571)	128 0,288 (0,8215)	257 0,329 (0,7536)
Verwendung von INCS zu Baseline, n (%) n Ja Nein	129 126 (98 %) 3 (2 %)	128 123 (96 %) 5 (4 %)	257 249 (97 %) 8 (3 %)
Vorhandene Diagnose von AERD zu Baseline, n (%) n Ja Nein Nicht erfasst	129 23 (18 %) 106 (82 %) 0	128 19 (15 %) 108 (84 %) 1 (< 1 %)	257 42 (16 %) 214 (83 %) 1 (< 1 %)
a: Das Alter wurde imputiert, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht angegeben wurde. Die Prozentsätze werden auf der Basis von „n“ berechnet. Baseline-Eosinophilenwerte von 0 GI/L werden mit einem Wert von 0,005 GI/L imputiert. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [34]			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 (FAS-Population)

Pooled FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 272)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 528)
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre) n MW (SD) Median Min; Max	272 52,4 (13,27) 53,0 (20; 93)	256 51,6 (13,27) 52,0 (19; 78)	528 52,0 (13,26) 52,0 (19; 93)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	272 187 (69 %) 85 (31 %)	256 178 (70 %) 78 (30 %)	528 163 (31 %) 365 (69 %)

Pooled FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 272)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 528)
Abstammung, n (%)	268	252	520
Weiß	196 (73 %)	186 (74%)	382 (73%)
Asiatisch	64 (24 %)	56 (22%)	120 (23%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (2 %)	5 (2%)	11 (2%)
Amerikanische oder alaskische Ureinwohner	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Unbekannt	1 (< 1 %)	4 (2%)	5 (< 1 %)
Ethnie, n (%)	268	251	519
Hispanisch oder Latino	32 (12 %)	29 (12 %)	61 (12 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	235 (88 %)	221 (88 %)	456 (88 %)
Unbekannt	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Region, n (%)	272	256	528
Europa	134 (49 %)	129 (50 %)	263 (50 %)
USA	21 (8 %)	20 (8 %)	41 (8 %)
Rest der Welt	117 (43 %)	107 (42 %)	224 (42 %)
Körpergewicht (kg)			
n	272	256	528
MW (SD)	79,04 (15,963)	79,86 (17,730)	79,44 (16,832)
Median	77,90	77,55	77,65
Min; Max	(45,9; 145,0)	(40,0; 148,9)	(40,0; 148,9)
Krankheitsspezifische Merkmale			
Erkrankungsdauer mit nasale Polypen (Jahre)			
n	272	256	528
< 1	10 (4 %)	16 (6 %)	26 (5 %)
≥ 1 bis < 5	69 (25 %)	54 (21 %)	123 (23 %)
≥ 5 bis < 10	51 (19 %)	57 (22 %)	108 (20 %)
≥ 10 bis < 15	53 (19 %)	49 (19 %)	102 (19 %)
≥ 15 bis < 20	30 (11 %)	26 (10 %)	56 (11 %)
≥ 20 bis < 25	28 (10 %)	27 (11 %)	55 (10 %)
≥ 25	31 (11 %)	27 (11 %)	58 (11 %)
MW (SD)	12,404 (10,5915)	11,682 (9,5515)	12,054 (10,0976)
Erkrankungsdauer mit CRS (Jahre)			
n	272	256	528
< 1	8 (3 %)	11 (4 %)	19 (4 %)
≥ 1 bis < 5	64 (24 %)	52 (20 %)	116 (22 %)
≥ 5 bis < 10	50 (18 %)	50 (20 %)	100 (19 %)
≥ 10 bis < 15	52 (19 %)	53 (21 %)	105 (20 %)
≥ 15 bis < 20	30 (11 %)	27 (11 %)	57 (11 %)
≥ 20 bis < 25	28 (10 %)	25 (10 %)	53 (10 %)
≥ 25	40 (15%)	38 (15 %)	78 (15 %)
MW (SD)	13,667 (11,9509)	13,198 (10,8638)	13,439 (11,4283)

Pooled <i>FAS-Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 272)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 528)
Anzahl vorangegangener Nasenpolypenoperationen , n (%)			
n	272	256	528
0	99 (36 %)	96 (38 %)	195 (37 %)
1	89 (33 %)	86 (34 %)	175 (33 %)
2	41 (15 %)	33 (13 %)	74 (14 %)
3	25 (9 %)	24 (9 %)	49 (9 %)
4	10 (4 %)	7 (3 %)	17 (3 %)
5	4 (1 %)	4 (2 %)	8 (2 %)
> 5	4 (1 %)	6 (2 %)	10 (2 %)
Zuletzt durchgeführter nasenchirurgischer Eingriff, n (%)			
n	173	160	333
Nasale Polypektomie mit FESS	105 (61 %)	103 (64 %)	208 (62 %)
Nasale Polypektomie, einfach, ohne FESS	39 (23 %)	33 (21 %)	72 (22 %)
Sinuplastie ohne Entfernung von Gewebe (bspw. Ballon-Sinuplastie)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Anderer nasenchirurgischer Eingriff	7 (4 %)	6 (4 %)	13 (4 %)
Unbekannt	21 (12 %)	17 (11 %)	38 (11 %)
Anzahl vorangegangener Therapien mit SCS gegen nasale Polypen in den letzten 12 Monaten , n (%)			
n	272	256	528
0	76 (28 %)	90 (35 %)	166 (31 %)
1	136 (50 %)	105 (41 %)	241 (46 %)
2	30 (11 %)	30 (12 %)	60 (11 %)
> 2	30 (11 %)	31 (12 %)	61 (12 %)
Verwendung von SCS an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen in den letzten zwei Jahren, n (%)			
n	272	255	527
Ja	206 (76 %)	188 (74 %)	394 (75 %)
Nein	66 (24 %)	67 (26 %)	133 (25 %)
Kontraindikation oder Intoleranz gegen SCS, n (%)			
n	272	255	527
Ja	13 (5 %)	11 (4 %)	24 (5 %)
Nein	259 (95 %)	244 (96 %)	503 (95 %)
Gesamt-IgE (µ/mL)			
n	270	253	523
Geometrischer MW (SD logs)	128,61 (1,372)	127,58 (1,260)	128,11 (1,318)
Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline (GI/L)			
n	272	256	528
Geometrischer MW (SD logs)	0,344 (0,8107)	0,322 (0,8434)	0,333 (0,8266)

Pooled FAS-Population	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab (N = 272)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 528)
Verwendung von INCS zu Baseline, n (%)			
n	272	256	528
Ja	265 (97 %)	249 (97 %)	514 (97 %)
Nein	7 (3 %)	7 (3 %)	14 (3 %)
Vorhandene Diagnose von AERD zu Baseline, n (%)			
n	272	256	528
Ja	49 (18 %)	36 (14 %)	85 (16 %)
Nein	221 (81 %)	218 (85 %)	439 (83 %)
Nicht erfasst	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	4 (< 1 %)
a: Das Alter wurde imputiert, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht angegeben wurde. Die Prozentsätze werden auf der Basis von „n“ berechnet. Baseline-Eosinophilenwerte von 0 GI/L werden mit einem Wert von 0,005 GI/L imputiert. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [80]			

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.

Die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 sind 52-wöchige, zeitgleich durchgeführte, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III

Parallelgruppenstudien. Diese Studien wurden konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP zu untersuchen.

In beide Studien wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit einer CRSwNP eingeschlossen. Die Patienten mussten einen endoskopischen NP-Score von mindestens 5 von maximal 8 möglichen Punkten aufweisen, mit einem Mindestwert von 2 Punkten pro Nasenhöhle. Darüber hinaus müssen die Patienten in der Vergangenheit entweder einen Bedarf an SCS gehabt haben und/oder mussten bereits wegen ihrer nasalen Polypen operiert werden und/oder eine medizinische Kontraindikation/Intoleranz gegen SCS haben. Im Vorfeld der Studie mussten die Patienten eine tägliche Behandlung mit INCS benötigen (unter Einschluss intranasaler Kortikosteroid-Duschen/Spülungen), und das mindestens über die letzten 8 Wochen vor Screening hinweg. Dies galt nicht für Patienten in Japan.

Die Studien bestanden aus einer 4-wöchigen Run-In-Phase, 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studieninterventionsphase und einer 4-wöchigen Follow-Up-Phase. Nach der Run-In-Phase wurden die Patienten 1:1 in den Behandlungs- o-der Kontrollarm randomisiert, stratifiziert nach dem Auftreten vorangegangener Nasenpolypenoperationen. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden.

Zwei Dosen der Studienintervention wurden subkutan über eine PFS bei der Randomisierung (Visite 2, Woche 0) und bei Visite 9 (Woche 26) verabreicht. Den Patienten stand über den gesamten Studienzeitraum SoC gemäß Leitlinien zur Verfügung, wobei INCS über den gesamten Zeitraum verwendet werden sollten, mit Ausnahme der Patienten in Japan.

Der jeweilige Prüfarzt war dafür verantwortlich, dass die medizinische Versorgung des Patienten nach Abschluss der Studie sichergestellt wurde. In beiden Studien wurde Depemokimab nach Abschluss der Studie nicht mehr verabreicht.

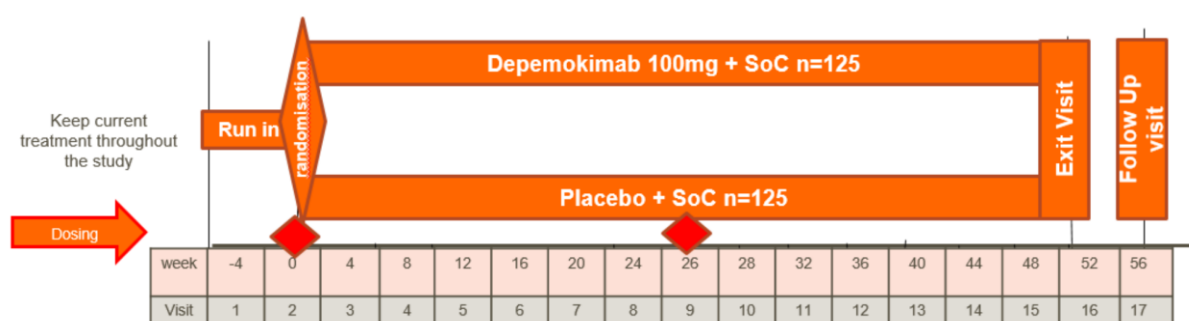


Abbildung 4-2: ANCHOR-1 und ANCHOR-2-Schema

In ANCHOR-1 wurden insgesamt 510 Patienten gescreent, von denen 276 Patienten in die Depemokimab-Gruppe (N = 143) und die Placebo-Gruppe (N = 133) randomisiert wurden. Von diesen 276 Patienten wurden 271 Patienten in die FAS-Population aufgenommen (Depemokimab: N = 143; Placebo: N = 128). Insgesamt wurden 5 Patienten aus der FAS-Population ausgeschlossen, davon 4 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der

Datenintegrität und GCP-Verstößen sowie 1 Patient, der versehentlich randomisiert wurde, und sich anschließend aus der Studie zurückzog. Dieser Patient erhielt jedoch keine Studienintervention und wurde daher nicht in die FAS-Population aufgenommen.

In ANCHOR-2 wurden insgesamt 486 Patienten gescreent, von denen 264 Patienten in die Depemokimab-Gruppe (N = 132) und die Placebo-Gruppe (N = 132) randomisiert wurden. Von diesen 264 Patienten wurden 257 Patienten in die FAS-Population aufgenommen (Depemokimab: N = 129; Placebo: N = 128). Insgesamt wurden 7 Patienten aus der FAS-Population ausgeschlossen, alle aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen.

Die ko-primären Endpunkte waren die Veränderung der Größe und Ausprägung der Nasenpolypen, gemessen durch die Veränderung im endoskopischen NPS zu Woche 52, und die Veränderung des mittleren VRS-Scores für die „Nasale Obstruktion“ in den Wochen 49-52. Zusätzliche Bewertungen umfassten die Erfassung von Nasenoperationen, die Erhebung weiterer Symptomscores mithilfe von VAS („Gesamteindruck der Symptome“, „Nasale Obstruktion“) und VRS („Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“, „Schleim im Rachen“), den SNOT-22, SF-36, WPAI-GH (Frage 6) und Sicherheitsbewertungen.

Beide Studien wurden wie geplant zeitgleich durchgeführt und analysiert. Die Studienphase von ANCHOR-1 endete am 27. August 2024 (letzte Beobachtung des letzten Patienten) und die Studienphase von ANCHOR-2 endete am 06. August 2024 (letzte Beobachtung des letzten Patienten) [33; 34].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Weiterhin entsprechen die demografischen Merkmale der Patienten in der Studie, wie Alters- und Geschlechterverteilung, dem deutschen klinischen Alltag (Modul 3A, Abschnitt 3.2.3).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ANCHOR-1 (217095)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	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 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um zeitgleich durchgeführte, 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten wurden gemäß des Randomisierungsplans der Studienintervention zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG generiert. Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer Interactive-Response-Technologie (IRT). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzigen Patienten zugeordnet. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Gruppenzuordnung verdeckt war. Patienten, Prüfarzte sowie das Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 als niedrig eingestuft werden.

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

Endpunkt	ANCHOR-1	ANCHOR-2	Pooled
Mortalität			
Todesfälle	•	•	•
Morbidität			
Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels endoskopischem NPS	•	•	•
Symptome der CRSwNP	•	•	•
Notwendige Nasenpolypenoperationen	•	•	•
SNOT-22	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36	•	•	•
WPAI-GH	•	•	•
Sicherheit			
Gesamtrate UE ^a	•	•	•
Gesamtrate schwerwiegenden UE ^a	•	•	•
Therapieabbrüche wegen UE ^a	•	•	•
• wird dargestellt a: Inklusive Darstellung der nach SOC und PT Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

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.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als SUE berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. <u>Erhebung:</u> Todesfälle wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum Ende der Follow-up-Visite (Woche 56) in der Studie aufgezeichnet. Der Prüfarzt sollte den Studiensponsor über jegliche Todesfälle informieren, die nach dem Abschluss oder Abbruch der Studie auftraten und wahrscheinlich mit der Studie in Verbindung gebracht werden konnten. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> Anzahl der Todesfälle <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population.
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da im gesamten Verlauf der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 keine Todesfälle auftraten.
Die 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	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 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität 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.

Es traten im gesamten Verlauf der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 keine Todesfälle auf.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS – RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Größe und Ausprägung der Nasenpolypen – NPS

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Mithilfe des NPS wird die Größe und Ausprägung der Nasenpolypen der Patienten quantifiziert. Diese Methodik wird regelhaft zur Therapiekontrolle und zur weiteren Therapieentscheidung angewendet. Die EUFOREA führt die Reduktion der Größe der nasalen Polypen gemessen mittels NPS als eines der Response-Kriterien auf Biologika auf [37]. <u>Erhebung:</u> Der NPS wurde von entsprechend ausgebildetem medizinischem Personal erhoben, in der Regel durch einen HNO-Arzt. Die aufgezeichneten Aufnahmen dieser nasalen Endoskopie wurden an die Studienzentrale gesandt und dort durch ein zentrales Team von qualifizierten und erfahrenen HNO-Ärzten verblindet ausgewertet. Endoskopien, die bei der Voruntersuchung, Randomisierung (Baseline) und Woche 52 (primärer Endpunkt) durchgeführt wurden, wurden von zwei unabhängigen Mitgliedern des zentralen Teams bewertet und der Wert des NPS festgelegt. Bei Übereinstimmung wurde dieser Wert als finaler Score eingetragen. Stimmt die Werte nicht überein, wurde eine dritte Person zur Bewertung hinzugezogen und dieser entschied dann zwischen den beiden Werten, um ein finales Ergebnis festzulegen. Für alle anderen Zeitpunkte wurde die verblindete, zentrale Auswertung durch nur einen Bewerter vorgenommen und, wann immer möglich, handelte es sich dabei um denselben Bewerter. Sollte der vor Ort bestimmte NPS nicht mit dem der Studienzentrale übereinstimmen, wurde der zentral bestimmte Wert für die Analysen herangezogen. Der NPS bestand aus der Summe der Werte der rechten und der linken Nasenhöhle mit einer Spanne von insgesamt 0-8; höhere Werte weisen auf einen schlechteren Zustand hin. Der NPS wurde zum Screening (Visite 1), Baseline (Visite 2, Woche 0), Visite 5, 7, 9, 11, 13, 15 und 16 (Woche 12, 20, 26, 32, 40, 48 und 52) erhoben. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline (Change from Baseline, CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52 <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines Mixed Models Repeated Measures (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, wobei Hedges' g aus den Least Square

Studie	Operationalisierung
	Means (LSM) und den zugehörigen Standardfehlern (SE) berechnet wird. Der NPS wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Baselinewert erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels eines Generalized Linear Mixed Model (GLMM) mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Studienvisite und Behandlungsgruppe. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das Odds Ratio (OR) und relative Risiko (RR) samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population.
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (Change from Baseline, CfB) CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GB dargestellt. • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52 <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: • Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für CfB werden in einem Forest Plot die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Responderanalyse werden in einem Forest Plot das OR (Anhang 4-GB), RR und das jeweilige zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels NPS als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung im endoskopischen NPS-RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im endoskopischen NPS 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im endoskopischen NPS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

ANCHOR-1 + ANCHOR-2	Behandlungsgruppen	
FAS-Population	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung des endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Baseline		
n/N	272/272	256/256
MW (SD)	5,9 (1,27)	5,9 (1,37)
Zu Woche 52		
n ^b /N	266/272	253/256
n ^c /N	239/272	225/256
LS Mean (SE)	4,7 (0,12)	5,2 (0,12)
LS Mean Veränderung (SE)	-1,2 (0,12)	-0,7 (0,12)
LS MD ^a	-0,5 [-0,8; -0,2] 0,004	
Hedges' g ^a	-0,3 [-0,5; -0,1]	
Heterogenität p-Wert	0,775	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvsite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvsite, sowie Behandlungsgruppe und		

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Studiensite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]		

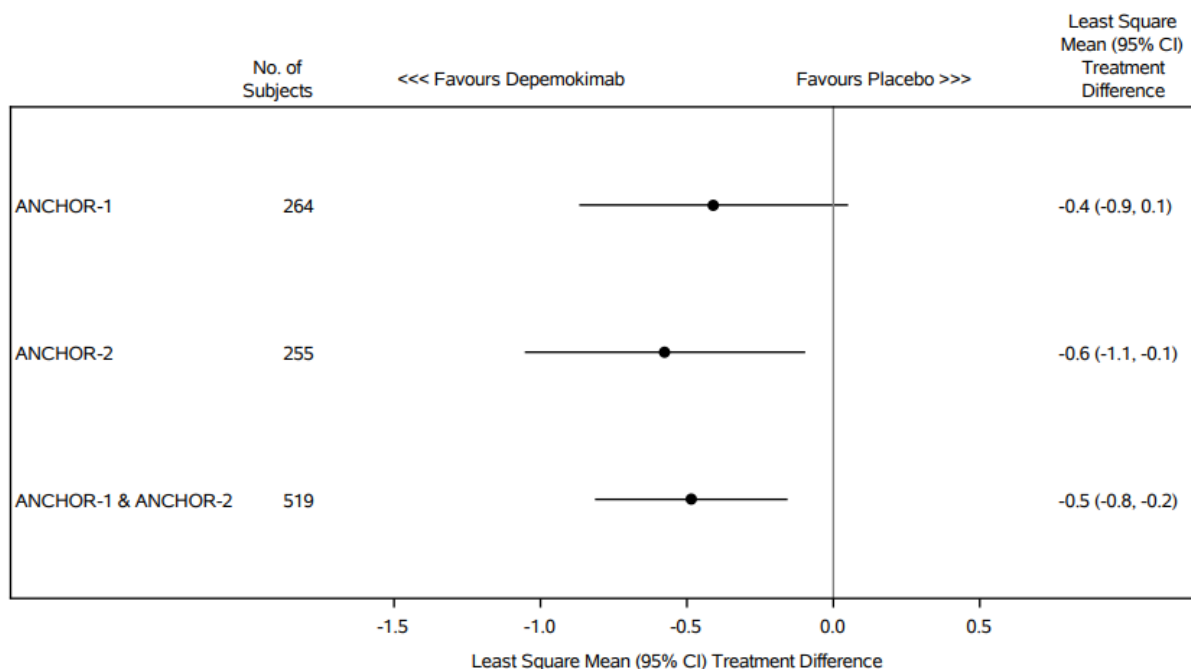


Abbildung 4-3: Forest-Plot für Veränderung des endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des endoskopischen NPS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

4.3.1.3.1.2 Responderanalyse des endoskopischen NPS - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des endoskopischen NPS 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des endoskopischen NPS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Responderanalyse des endoskopischen NPS (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1 Punkt, n ^b (%)	138 (51 %)	91 (36 %)	1,42 [1,16; 1,73] < 0,001	1,87 [1,31; 2,67] < 0,001
Heterogenität p-Wert	0,709			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline				

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]				

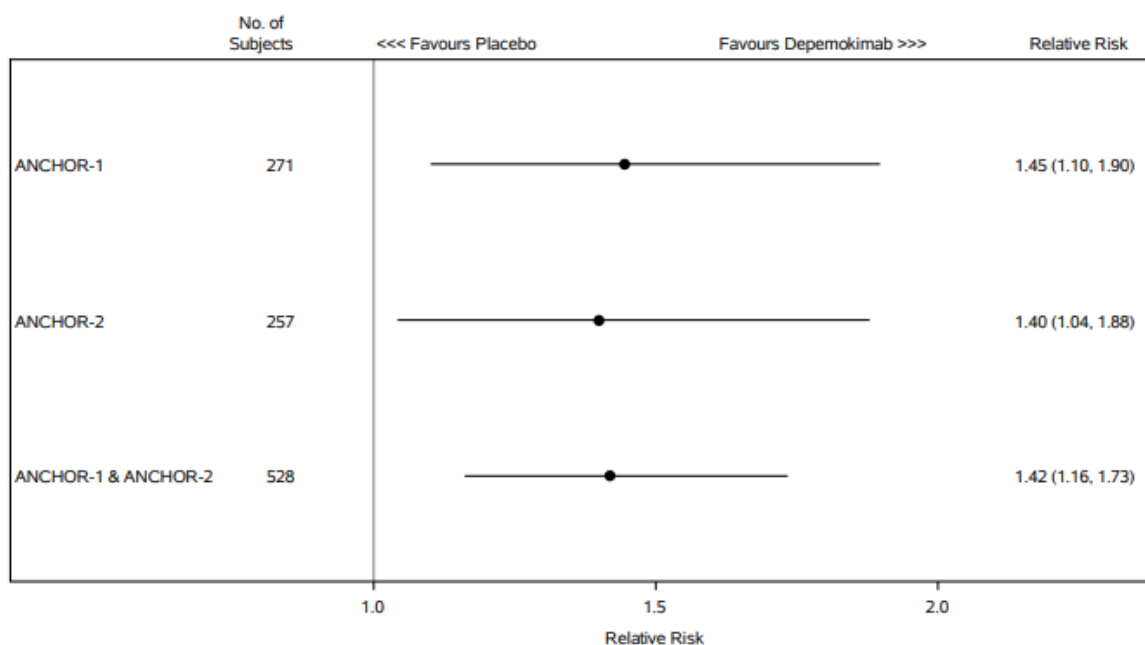


Abbildung 4-4: Forest-Plot für die Responderanalyse des endoskopischen NPS (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des endoskopischen NPS einen klinisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab.

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.

4.3.1.3.1.2.2 Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptomen der CRSwNP mittels VAS und VRS

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	VAS wurden verwendet, um Daten zu den von den Patienten empfundenen Symptomen der „Nasalen Obstruktion“, als auch zum Gesamteindruck der Symptome der CRSwNP zu erheben. Neben VAS wurden VRS zur individuellen Erhebung der Symptome „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“, „Geruchsverlust“, „Gesichtsschmerz“ und „Schleim im Rachen“ verwendet. Die verwendeten Instrumente erheben direkt die vom Patienten berichtete Symptomatik. <u>Erhebung:</u> Die VAS zur „Nasalen Obstruktion“ wurde über das eDiary morgens bei Screening und zu den Visiten in Woche 0, Woche 24, Woche 52) und falls zutreffend bei der Abbruchvisite (Woche 26 oder Woche 52) erhoben, während die VAS zum Gesamteindruck täglich morgens von Screening bis Ende der Behandlung über das eDiary erhoben wurde. Die Messskala der VAS reicht von 0 bis 100, mit einer genügend kleinen Unterteilung, damit die Patienten alle Abstufungen angeben können. Der Patient wählt dabei einen Punkt auf der Linie, der die insgesamt wahrgenommene Schwere der Symptome über die letzten 24 Stunden widerspiegelt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet „so schlecht, wie man es sich vorstellen kann“. Für diese Methode der Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird [38-41]. Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt, mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen also von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann). Die VRS wurde ebenfalls täglich erhoben, über den gesamten Zeitraum von Screening bis Ende der Behandlung. Für die VRS wurde eine 4-Punkte Likert-Skala von 0-3 verwendet, mit der Anweisung, die schwerste Ausprägung der Symptome während der letzten 24 Stunden zu bewerten. Die entsprechenden Antwortkategorien waren: „Keine Symptome“, „Milde Symptome“, „Moderate Symptome“ und „Schwere Symptome“. Die Patienten erhielten zum Start eine Einweisung in die korrekte Verwendung der Skala. Als Baselinewert wird sowohl für die VAS als auch die VRS der durchschnittliche Wert der 28 Tage vor und inklusive des Tages der Randomisierung genommen, also von Tag -27 bis Tag 1 der Studie. Für die Auswertungen post-Baseline werden die täglichen Erhebungen des eDiaries zu 4-wöchigen Blöcken des durchschnittlichen Wertes zusammengefasst, zum Beispiel dem Durchschnittswert von Woche 49-52. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Nasale Obstruktion“ (Verringerung) • Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline (CfB)

Studie	Operationalisierung
	• Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Nasale Obstruktion“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Rhinorrhoe“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkt in der VRS „Geruchsverlust“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,8$ Punkt in der VRS „Gesichtsschmerz“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Schleim im Rachen“ (Verringerung) <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. In einem Forest Plot wird die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die VAS und VRS werden auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von $\geq 1,5$ Punkte (VAS) bzw. ≥ 1 Punkte (VRS) gegenüber dem Baselinewert erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels eines GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Studienvisite und Behandlungsgruppe. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. In einem Forest Plot wird das OR, RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population.
ANCHOR-2	Siehe ANCHOR-1

Studie	Operationalisierung
(218079)	
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Nasale Obstruktion“ (Verringerung) • Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Nasale Obstruktion“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Rhinorrhoe“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkt in der VRS „Geruchsverlust“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,8$ Punkt in der VRS „Gesichtsschmerz“ (Verringerung) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Schleim im Rachen“ (Verringerung) CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GB dargestellt. <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: • Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für CfB werden in einem Forest Plot die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Responderanalyse werden in einem Forest Plot das OR (Anhang 4-GB), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	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 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.2.1 Veränderung in der VAS - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung in der 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung in der VAS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	254/256
n ^c /N	221/272	210/256
LS Mean (SE)	5,25 (0,171)	5,85 (0,177)
LS Mean Veränderung (SE)	-3,21 (0,171)	-2,61 (0,177)
LS MD ^a	-0,60 [-1,08; -0,11] 0,016	
Hedges' g ^a	-0,23 [-0,42; -0,04]	
Heterogenität p-Wert	0,518	

a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen.

b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten

c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt.

Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.

Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Quelle: [81]

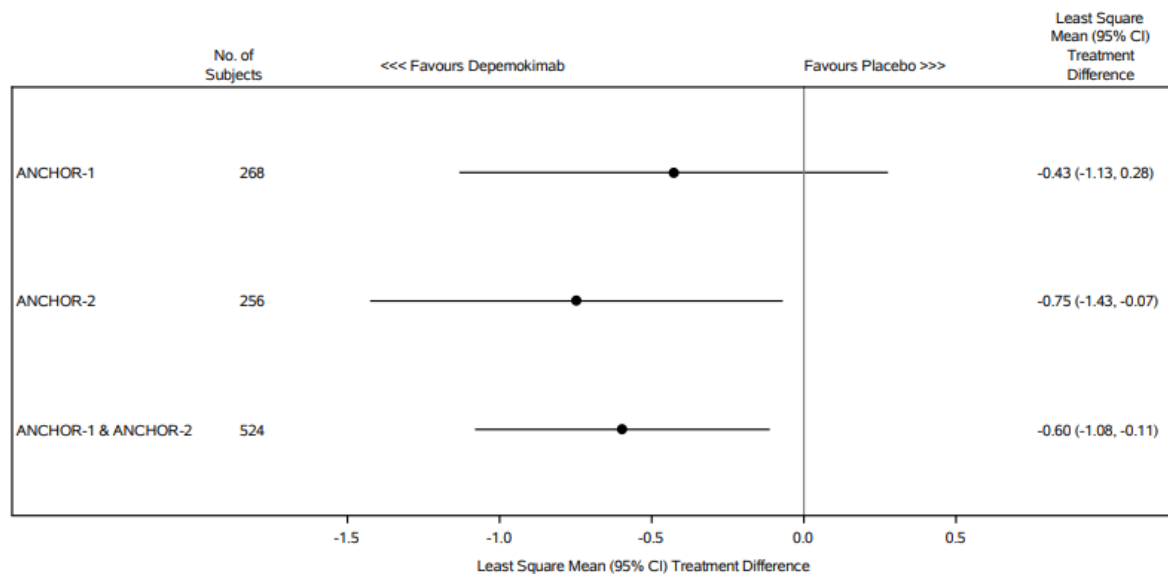


Abbildung 4-5: Forest Plot zur Veränderung der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

4.3.1.3.1.2.2 Responderanalyse des VAS - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des VAS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse des Responderanalyse des VAS Score (Verbesserung) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkt, n ^b (%)	151 (56 %)	119 (46 %)	1,18 [1,00; 1,40] 0,057	1,42 [1,00; 2,02] 0,052
Heterogenität p-Wert	0,286			
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS „Nasale Obstruktion“ um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkt, n ^c (%)	130 (48 %)	106 (41 %)	1,12 [0,93; 1,36] 0,226	1,25 [0,88; 1,77] 0,219
Heterogenität p-Wert ^d	0,020			

a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet.

b: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ Score um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zu Baseline.

c: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des VAS „Nasale Obstruktion“ Score um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zu Baseline.

d: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich.

Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft.

Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen.

RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [81]

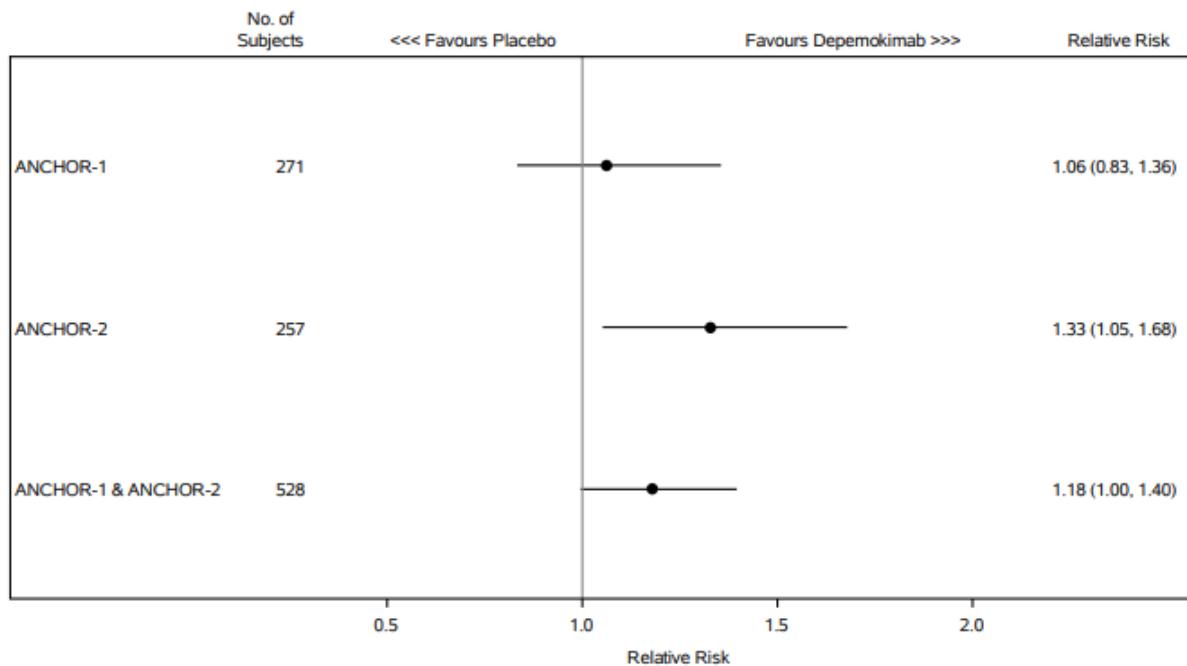


Abbildung 4-6: Forest-Plot für die Responderanalyse des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ einen numerischen Vorteil für Depemokimab.

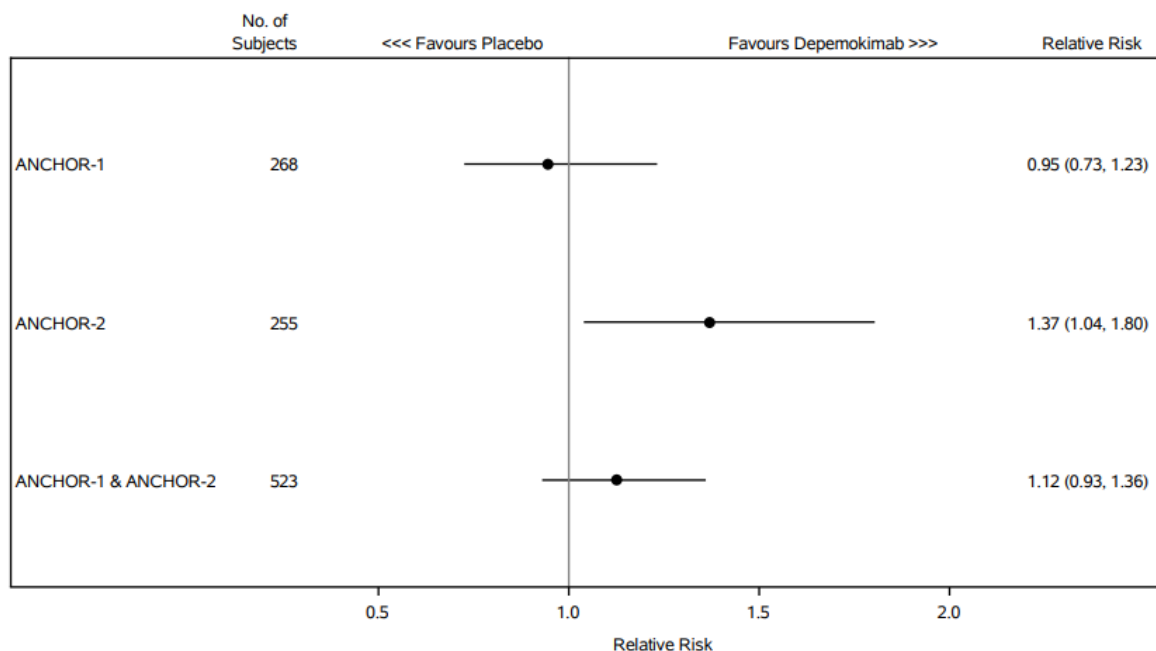


Abbildung 4-7: Forest-Plot für die Responderanalyse des VAS „Nasale Obstruktion“ (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VAS „Nasale Obstruktion“ einen numerischen Vorteil für Depemokimab. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten formal nicht auswertbar.

4.3.1.3.1.2.2.3 Veränderung in der VRS - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung in der VRS 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung in der VRS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung in der VRS Score im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Baseline		
n/N	272/272	256/256
MW (SD)	2,58 (0,460)	2,55 (0,446)
Zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	255/256
n ^c /N	234/272	214/256

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS Mean (SE)	1,57 (0,054)	1,72 (0,056)
LS Mean Veränderung (SE)	-1,00 (0,054)	-0,85 (0,056)
LS MD	-0,15 [-0,30; 0,00] 0,053	
Hedges' g	-0,18 [-0,37; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,650	
Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	255/256
n ^c /N	234/272	214/256
LS Mean (SE)	1,26 (0,050)	1,35 (0,052)
LS Mean Veränderung (SE)	-0,95 (0,050)	-0,87 (0,052)
LS MD	-0,09 [-0,23; -0,05] 0,229	
Hedges' g	-0,11 [-0,30; 0,07]	
Heterogenität p-Wert	0,976	
Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	255/256
n ^c /N	234/272	214/256
LS Mean (SE)	2,12 (0,053)	2,30 (0,055)
LS Mean Veränderung (SE)	-0,64 (0,053)	-0,47 (0,055)

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS MD	-0,18 [-0,32; -0,03] 0,022	
Hedges' g	-0,22 [-0,40; -0,03]	
Heterogenität p-Wert	0,808	
Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	255/256
n ^c /N	234/272	214/256
LS Mean (SE)	0,90 (0,053)	0,96 (0,055)
LS Mean Veränderung (SE)	-0,74 (0,053)	-0,68 (0,055)
LS MD	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,457	
Hedges' g	-0,07 [-0,26; 0,12]	
Heterogenität p-Wert	0,258	
Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	270/272	255/256
n ^c /N	234/272	214/256
LS Mean (SE)	1,37 (0,048)	1,43 (0,050)
LS Mean Veränderung (SE)	-0,70 (0,048)	-0,64 (0,050)
LS MD	-0,06 [-0,20; 0,08] 0,391	

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Hedges' g	-0,08 [-0,27; 0,10]	
Heterogenität p-Wert	0,450	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]		

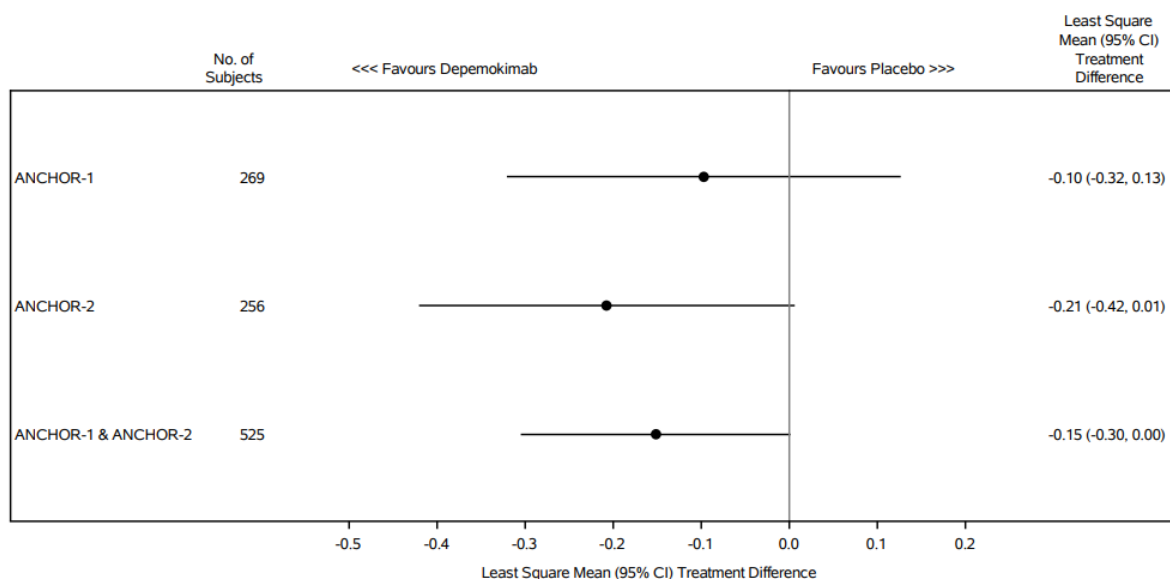


Abbildung 4-8: Forest Plot in der Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

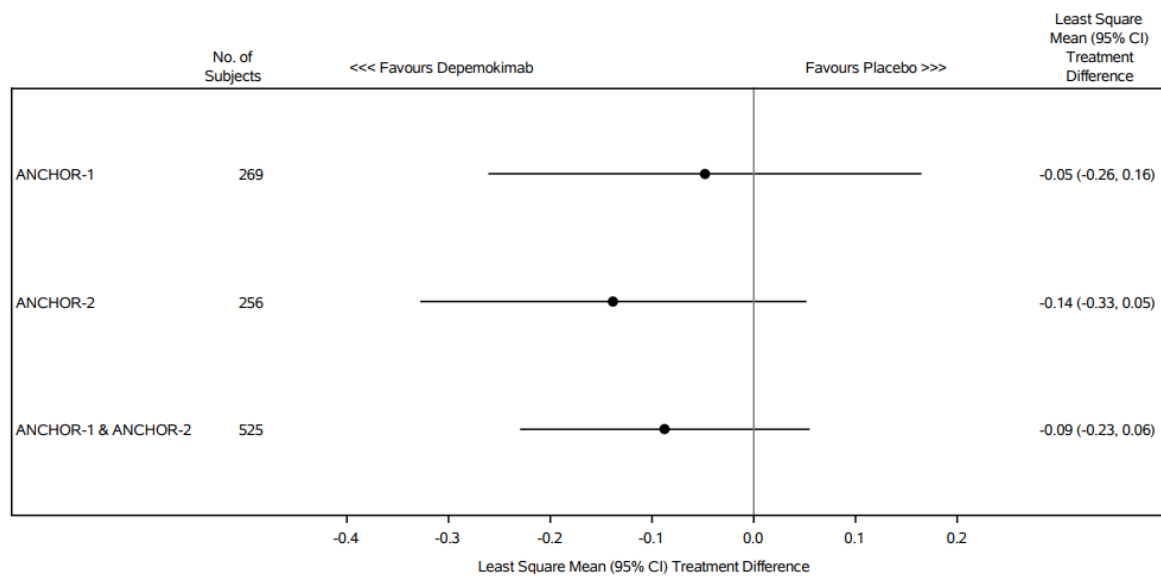


Abbildung 4-9: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

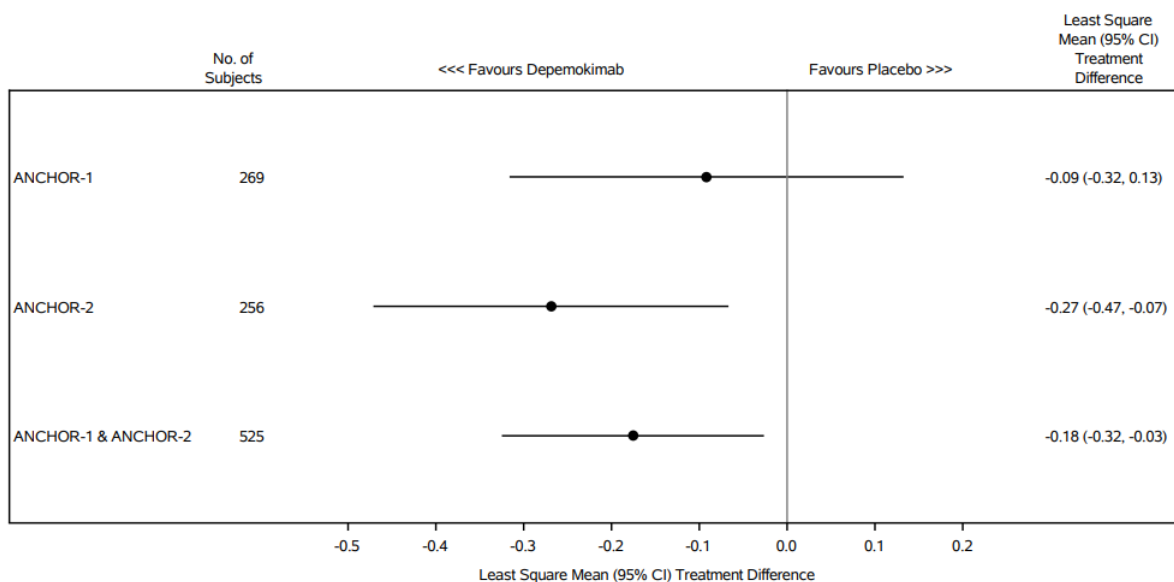


Abbildung 4-10: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

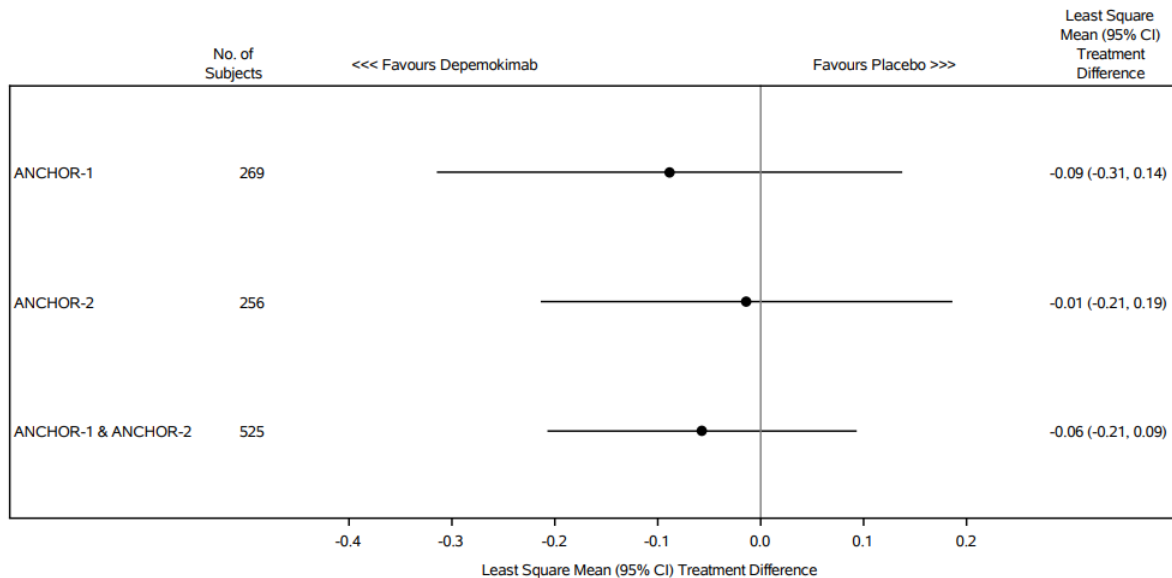


Abbildung 4-11: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

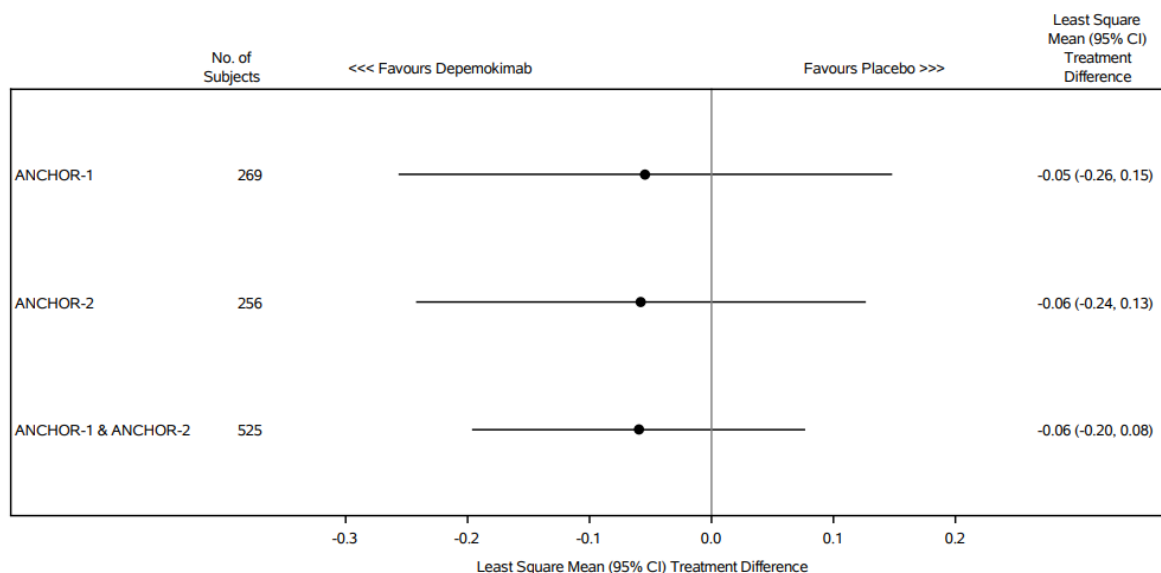


Abbildung 4-12: Forest Plot für die Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.2.4 Responderanalyse des VRS - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des VRS 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des VRS für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-27: Ergebnisse des Responderanalyse des VRS Score (Verbesserung) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VRS „Nasale Obstruktion“ um ≥ 1 Punkt zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1 Punkt, n ^b (%)	129 (47 %)	98 (38 %)	1,20 [0,99; 1,46] 0,065	1,39 [0,97; 1,99] 0,074
Heterogenität p-Wert ^c	0,011			
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VRS „Rhinorrhoe“ um ≥ 1 Punkt zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1 Punkt, n ^b (%)	123 (45 %)	92 (36 %)	1,26 [1,03; 1,54]	1,54 [1,07; 2,23]

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
			0,028	0,022
Heterogenität p-Wert [°]	0,004			
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VRS „Geruchsverlust“ um ≥ 0,9 Punkte zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 0,9 Punkte, n ^c (%)	91 (33 %)	53 (21 %)	1,61 [1,20; 2,16] 0,002	1,94 [1,31; 2,90] 0,002
Heterogenität p-Wert	0,212			
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VRS „Gesichtsschmerz“ um ≥ 0,8 Punkte zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 0,8 Punkte, n ^d (%)	118 (43 %)	98 (38 %)	1,09 [0,90; 1,33] 0,364	1,23 [0,84; 1,78] 0,286
Heterogenität p-Wert [°]	0,002			
Responderanalyse der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VRS „Schleim im Rachen“ um ≥ 1 Punkte zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1 Punkt, n ^b (%)	92 (34 %)	71 (28 %)	1,23 [0,96; 1,57] 0,107	1,42 [0,95; 2,12] 0,085
Heterogenität p-Wert [°]	0,010			

a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, geographische Region, Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen und Studienvsite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvsite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvsite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet.

b: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des VRS „Nasale Obstruktion“ / „Rhinorrhoe“ / „Schleim im Rachen“ um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline.

c: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des VRS „Geruchsverlust“ um ≥ 0,9 Punkt im Vergleich zu Baseline.

d: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des VRS „Gesichtsschmerz“ um ≥ 0,8 Punkt im Vergleich zu Baseline.

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
e: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]				

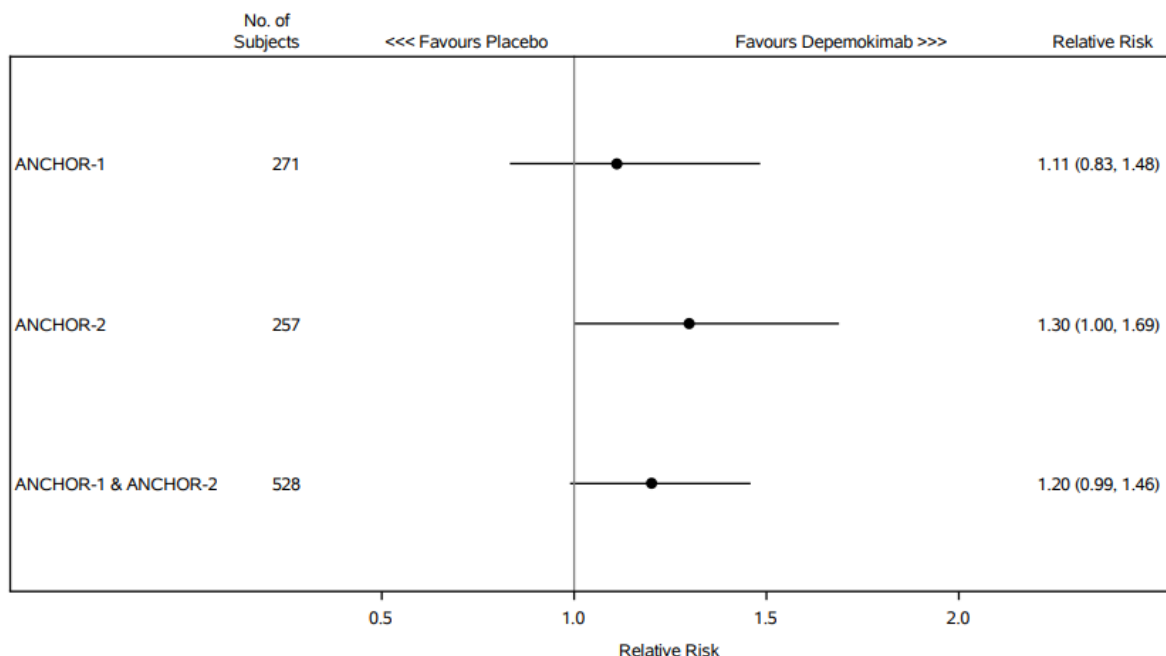


Abbildung 4-13: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Nasale Obstruktion“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VRS „Nasale Obstruktion“ einen numerischen Vorteil für Depemokimab. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten formal nicht auswertbar.

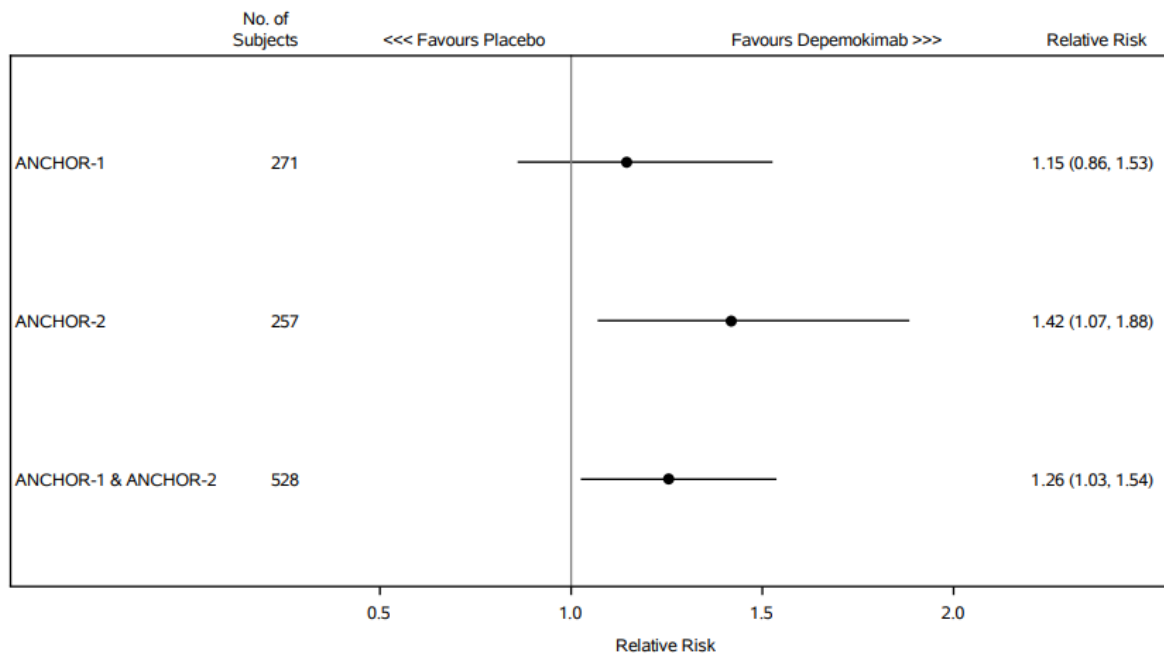


Abbildung 4-14: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Rhinorrhoe“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VRS „Rhinorrhoe“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

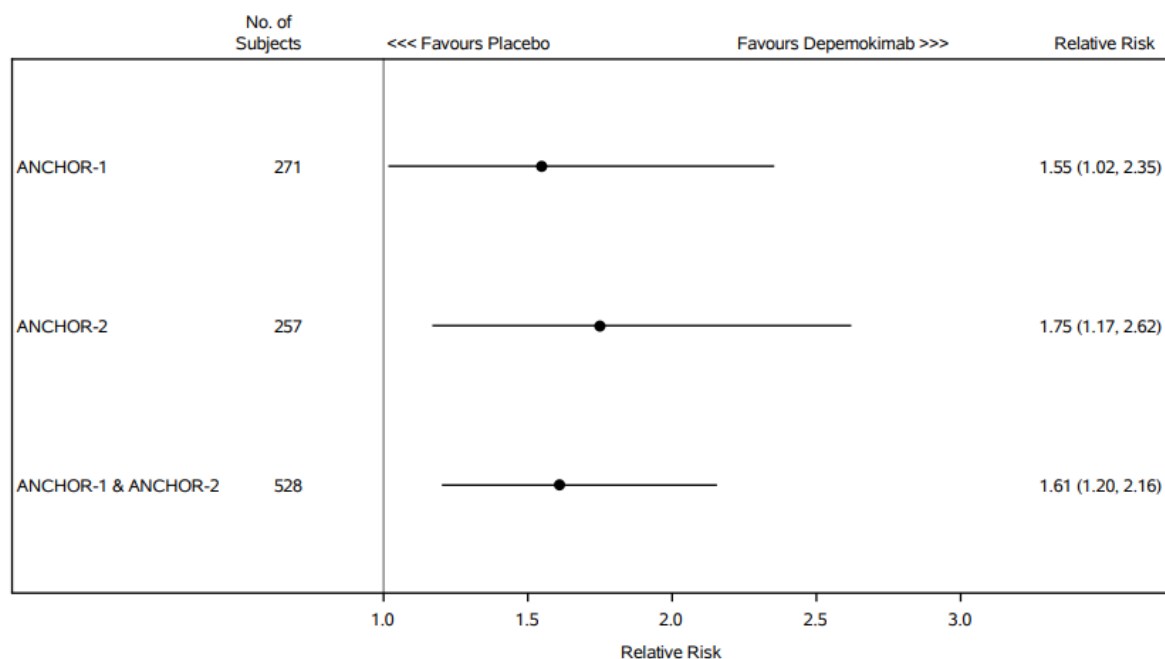


Abbildung 4-15: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Geruchsverlust“ (Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VRS „Geruchsverlust“ einen klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

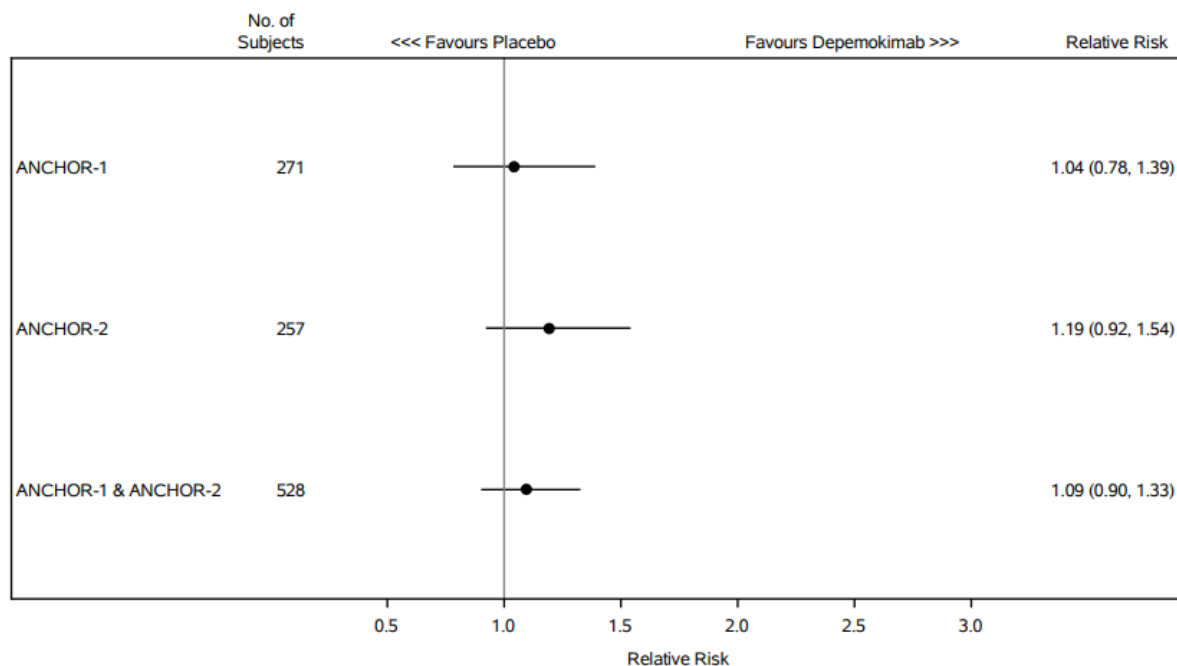


Abbildung 4-16: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Gesichtsschmerz“ (Verbesserung um $\geq 0,8$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VRS „Gesichtsschmerz“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten formal nicht auswertbar.

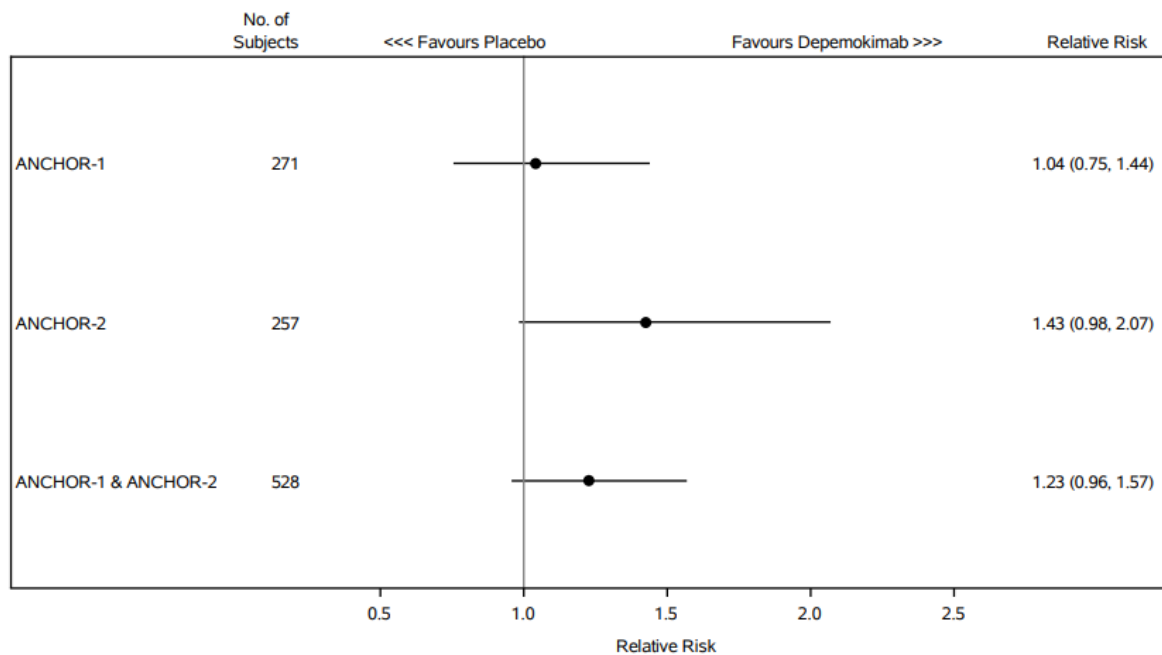


Abbildung 4-17: Forest-Plot für die Responderanalyse des VRS „Schleim im Rachen“ (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des VRS „Schleim im Rachen“ einen numerischen Vorteil für Depemokimab. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten formal nicht auswertbar.

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.

4.3.1.3.1.2.3 Notwendige Nasenpolypenoperationen – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von notwendigen Nasenpolypenoperationen

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Ein Teil der Behandlung von CRSwNP sind Operationen bei schwereren Symptomen oder starker Beeinträchtigung der Lebensqualität [1; 2]. Die Vermeidung solch stark invasiver Eingriffe ist per se patientenrelevant. <u>Erhebung:</u> Bei jeder Visite wurde erfasst, ob der Patient auf einer Warteliste für eine Nasenpolypenoperation steht oder ob er sich einer tatsächlich dokumentierten Nasenpolypenoperation unterzogen hat. Als Endpunkt im Rahmen dieser Studie war eine Nasenpolypenoperation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Die Erweiterung der Luftwege in der Nasennebenhöhle (z.B. Ballon-Sinuplastie) wurde in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Maßnahmen, die an demselben Tag stattfanden, wurden als derselbe chirurgische Eingriff angesehen. Eine klinische Prüfung wurde vor der Entblindung der Behandlung durchgeführt, um alle Ereignisse zu identifizieren, die als Teil

Studie	Operationalisierung
	dieses Endpunktes angesehen werden konnten. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Jahresrate an Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) • Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) • Responderanalyse: Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) <u>Statistische Methodik:</u> <i>Jahresrate</i> Der relative Unterschied in der jährlichen Rate der Nasenpolypenoperationen, inklusive 95 %-KI, wird mithilfe eines negativen, binomialen Modells geschätzt. Folgende Kovariablen werden verwendet: • Behandlungsgruppe • Endoskopischer NPS zu Baseline • VRS-Score „Nasale Obstruktion“ zu Baseline • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen Es wird die jährliche Rate und 95 %-KI für beide Behandlungsarme dargestellt, sowie das Rate Ratio, p-Wert und 95 %-KI zwischen den Armen. <i>Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation</i> Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels „Cox proportional hazards model“ unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Endoskopischer NPS zu Baseline • VRS-Score „Nasale Obstruktion“ zu Baseline • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen Es wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-KI und p-Wert aus dem „Cox proportional hazards model“ dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Reduktion mit dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt. <i>Responderanalyse</i> Die Nasenpolypenoperationen werden auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die keine Nasenpolypenoperation (durchgeführt oder Eintrag auf Warteliste) während der Studie hatten. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels eines GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline

Studie	Operationalisierung
	• Geographische Region • Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Studienvisite und Behandlungsgruppe. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Jahresrate an Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) • Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) • Responderanalyse: Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für Jahresrate, Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation und Responderanalyse wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: • Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für Jahresrate werden in einem Forest Plot das Rate Ratio und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation werden in einem Forest Plot das HR und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Responderanalyse werden in einem Forest Plot das OR (Anhang 4-GB), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendige Nasenpolypenoperationen 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	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 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Notwendige Nasenpolypenoperationen als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.3.1 Jahresrate der Nasenpolypenoperationen - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Jahresrate der Nasenpolypenoperationen 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Jahresrate der Nasenpolypenoperationen für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	272	256	Rate Ratio
Nasenpolypenoperationen (Jahresrate) über 52 Wochen			
n/N	272/272	256/256	0,71 [0,47; 1,08] 0,114
Nasenpolypenoperationen Jahresrate [95 % KI]	0,14 [0,10; 0,20]	0,20 [0,15; 0,26]	
Heterogenität p-Wert	0,582		
a: Die Analyse erfolgt mittels eines GLM (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Endoskopischer NPS zu Baseline, VRS Score „Nasale Obstruktion“ zu Baseline, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region und Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Rate Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]			

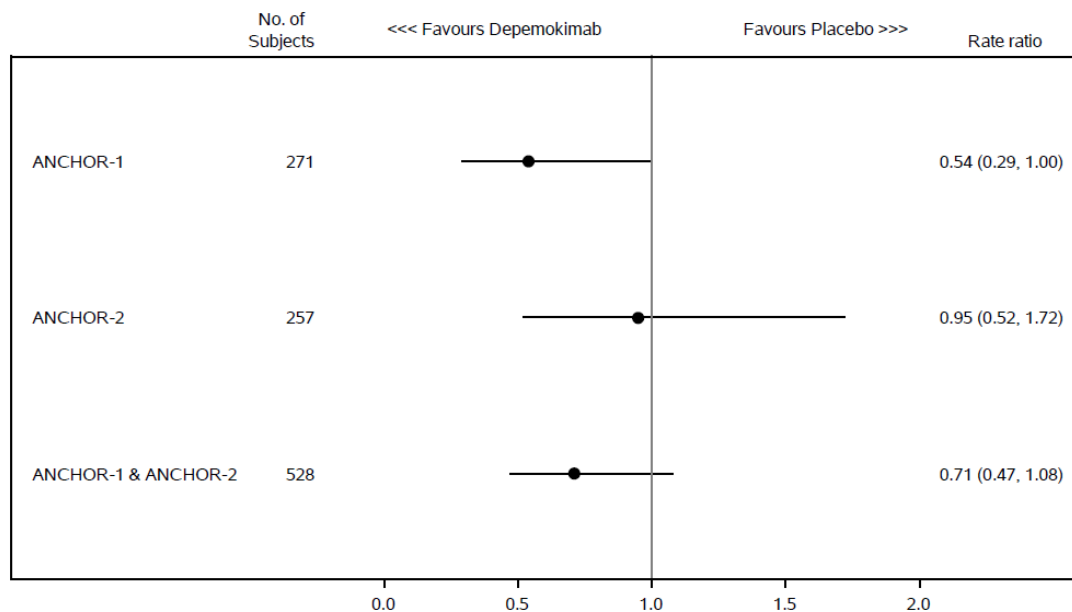


Abbildung 4-18: Forest Plot von Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Jahresrate der Nasenpolypenoperationen einen numerischen Vorteil für Depemokimab.

4.3.1.3.1.2.3.2 Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperationen - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperationen 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperationen für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	272	256	Hazard Ratio
Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation			
n ^b	272	256	0,692 [0,452; 1,059] 0,091
Ereignisse n (%) ^c	37 (14 %)	50 (20 %)	
- Operation - Eintrag auf Warteliste	3 (1 %) 34 (13 %)	3 (1 %) 48 (19 %)	
Adjustierte Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 ^c (%) [95 %-KI]	12,9 % [9,4 %; 17,6 %]	20,1 % [15,6 %; 25,8 %]	
Heterogenität p-Wert	0,181		
a: Das Hazard Ratio und das 95 %-KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Endoskopischer NPS zu Baseline, VRS Score „Nasale Obstruktion“ zu Baseline, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Studie (ANCHOR-1 oder ANCHOR-2) und Vorangegangene Operation gegen Nasenpolypen. b: n ist die Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten. c: Ereignisse, die am selben Tag auftraten, werden unter der jeweiligen Zeile gezählt. Daher kann die Gesamtzahl jedes zusammengesetzten Ereignisses die Gesamtzahl für das erste Auftreten des Ereignisses überschreiten. HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]			

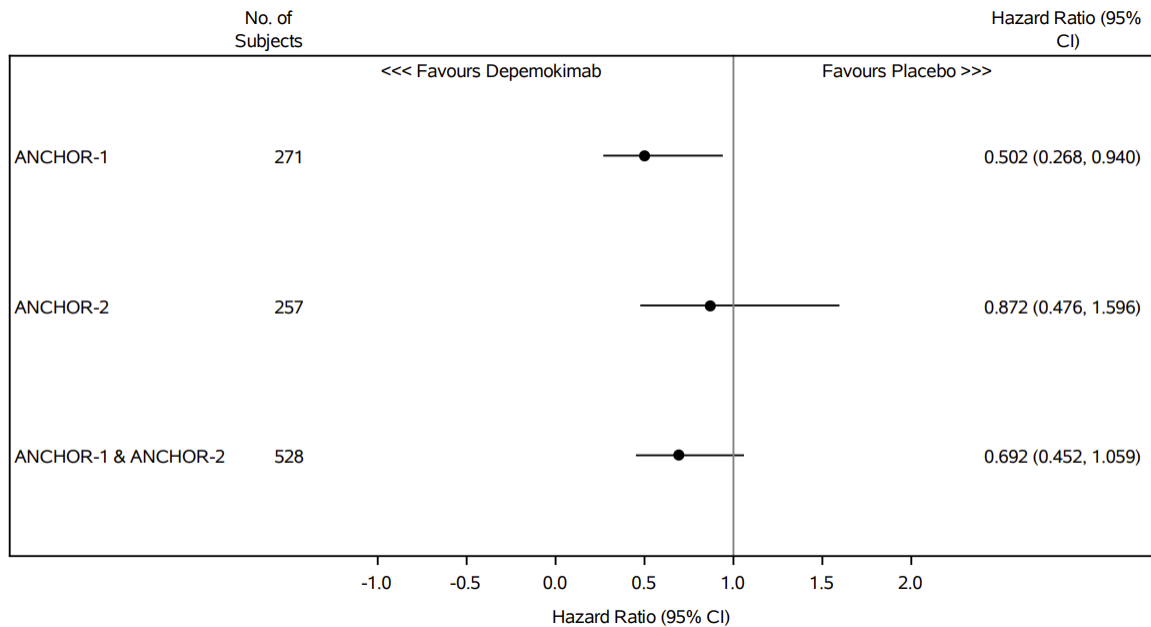


Abbildung 4-19: Forest Plot von Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste) aus der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation einen numerischen Vorteil für Depemokimab.

4.3.1.3.1.2.3.3 Responderanalyse der Nasenpolypenoperationen - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse der Nasenpolypenoperationen 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse der Nasenpolypenoperationen für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-32: Ergebnisse des Responderanalyse des Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste), aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse des Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten zu Woche 52				
Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten, n ^b (%)	37 (14 %)	50 (20 %)	0,71 [0,46; 1,08] 0,113	0,66 [0,41; 1,05] 0,081
Heterogenität p-Wert	0,235			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht dem Responder, definiert als mindestens eine nasale Operation während der 52-wöchigen Behandlungsdauer Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]				

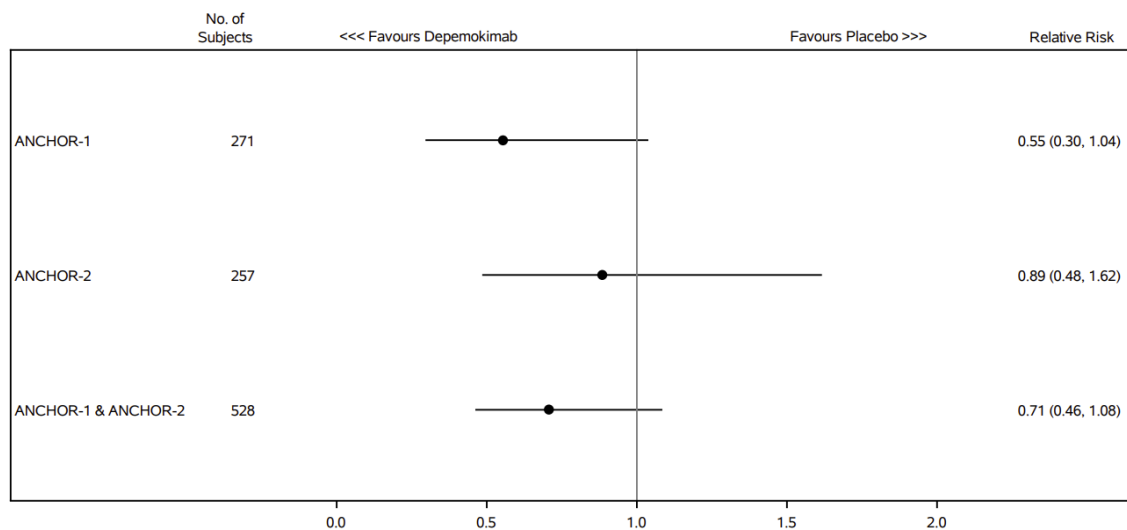


Abbildung 4-20: Forest-Plot für des Responderanalyse der Nasenpolypenoperation aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse der Nasenpolypenoperation einen numerischen Vorteil für Depemokimab.

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.

4.3.1.3.1.2.4 SNOT-22 – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von SNOT-22

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Der SNOT-22 ist ein patientenberichteter Fragebogen, der entwickelt wurde, um Symptome chronischer Rhinosinusitis und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zu messen. <u>Erhebung:</u> Die 22 Items des SNOT-22 wurden von den Patienten selbst ausgefüllt. Die Patienten haben die Schwere ihrer Erkrankung für jedes der 22 Items über die letzten 2 Wochen anhand einer 6-Punkte Likert-Skala von 0 bis 5 bewertet • 0 = „kein Problem“; • 1 = „Sehr geringes Problem“; • 2 = „Kleines Problem“; • 3 = „Mittelgradiges Problem“; • 4 = „Hochgradiges Problem“; • 5 = „schlechter kann es nicht mehr werden“ Der Gesamtscore des SNOT-22 von 0 bis 110 entspricht der Summe der Einzelscores, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere, negative Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten anzeigt. Neben dem Gesamtscore bietet der SNOT-22 zwei Zusammenfassungswerte für Symptome und Auswirkungen sowie sechs Bereichswerte, die

Studie	Operationalisierung
	nasale Symptome, Ohr- und Gesichtssymptome, nicht-nasale Symptome, Fatigue, Auswirkungen auf den Schlaf und das emotionale Wohlbefinden bewerten. Der Fragebogen wurde durch den Patienten direkt im eDiary ausgefüllt und zu den jeweiligen Visiten in Woche 0 bis Woche 52 erhoben. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung der SNOT-22-Domain-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Scores um ≥ 28 Einheiten im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. In einem Forest Plot wird die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Der SNOT-22 wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Gemäß präspezifiziertem Responderkriterium sind Patienten als Responder definiert, die eine Reduktion von ≥ 28 Einheiten gegenüber dem Baselinewert erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels eines GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. In einem Forest Plot wird das OR, RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population.

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline (CfB) zu Woche 52 • Veränderung der SNOT-22-Domain-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) zu Woche 52 CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GB dargestellt • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Scores um ≥ 28 Einheiten im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: • Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für CfB werden in einem Forest Plot die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Responderanalyse werden in einem Forest Plot das OR (Anhang 4-GB), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt SNOT-22 als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.4.1 Veränderung des SNOT-22 - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SNOT-22 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SNOT-22 für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-35: Tabelle 4 32: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 (Gesamtscores und Domain-Scores) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265	251
n ^c /N	237	220
LS Mean (SE)	32,9 (1,29)	36,9 (1,33)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-25,9 (1,29)	-21,8 (1,33)
LS MD ^a	-4,0 [-7,7; -0,4] 0,031	
Hedges' g ^a	-0,2 [-0,4; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,982	
Veränderung des SNOT-22-Domain-Scores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
SNOT-22-Domain-Score - Nasale Symptome		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	13,2 (0,42)	14,3 (0,44)

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-8,3 (0,42)	-7,2 (0,44)
LS MD ^a	-1,1 [-2,3; 0,1] 0,071	
Hedges' g ^a	-0,2 [-0,4; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,784	
SNOT-22-Domain-Score - Nicht-nasale Symptome		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	3,2 (0,13)	3,5 (0,14)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-2,1 (0,13)	-1,8 (0,14)
LS MD ^a	-0,3 [-0,7; 0,1] 0,134	
Hedges' g ^a	-0,1 [-0,3; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,580	
SNOT-22-Domain-Score - Ohr- und Gesichtssymptome		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	3,8 (0,24)	4,4 (0,25)

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-3,5 (0,24)	-2,9 (0,25)
LS MD ^a	-0,6 [-1,3; 0,1] 0,080	
Hedges' g ^a	-0,2 [-0,3; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,437	
SNOT-22-Domain-Score - Fatigue		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	5,4 (0,28)	6,5 (0,29)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-4,9 (0,28)	-3,9 (0,29)
LS MD ^a	-1,1 [-1,8; -0,3] 0,010	
Hedges' g ^a	-0,2 [-0,4; -0,1]	
Heterogenität p-Wert	0,690	
SNOT-22-Domain-Score - Auswirkungen auf den Schlaf		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	4,1 (0,22)	4,8 (0,23)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-3,8 (0,22)	-3,1 (0,23)

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS MD ^a	-0,7 [-1,4; -0,1] 0,023	
Hedges' g ^a	-0,2 [-0,4; 0,0]	
Heterogenität p-Wert	0,452	
SNOT-22-Domain-Score - Emotionales Wohlbefinden		
Zu Woche 52		
n ^b /N	265/272	251/256
n ^c /N	237/272	220/256
LS Mean (SE)	3,1 (0,20)	3,4 (0,21)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-3,2 (0,20)	-3,0 (0,21)
LS MD ^a	-0,3 [-0,9; 0,3] 0,326	
Hedges' g ^a	-0,1 [-0,3; 0,1]	
Heterogenität p-Wert	0,773	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]		

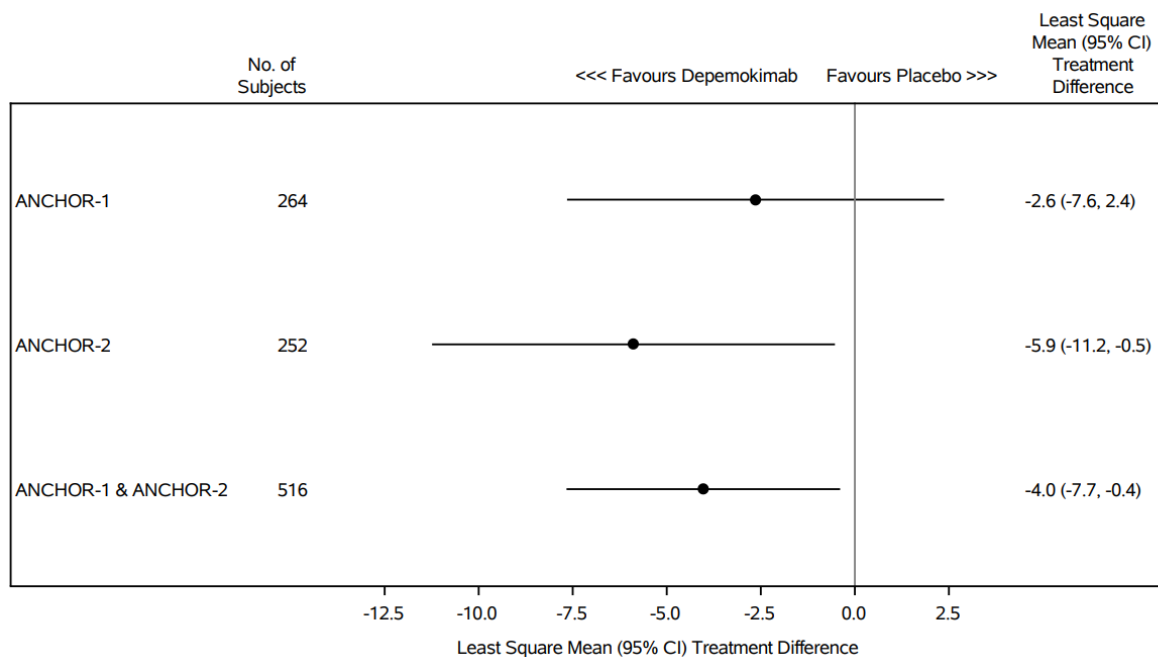


Abbildung 4-21: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

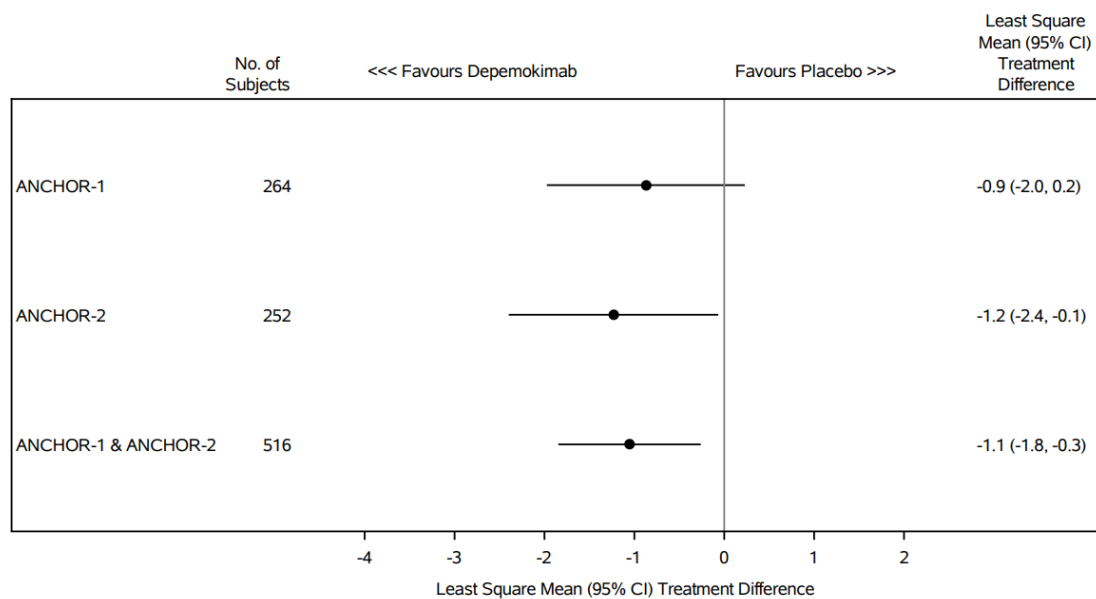


Abbildung 4-22: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Domain- Fatigue im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Domain-„Fatigue“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

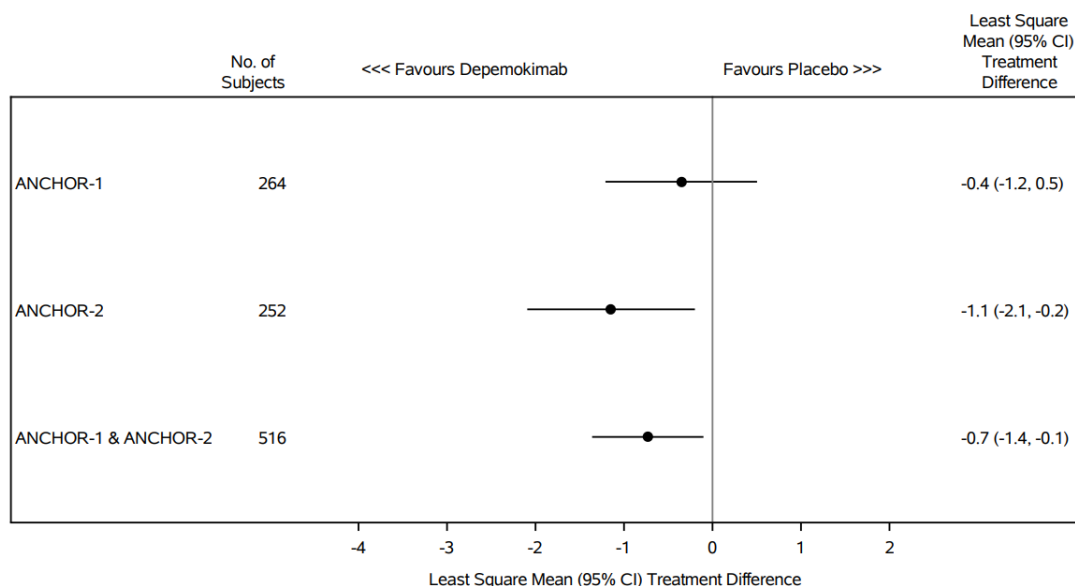


Abbildung 4-23: Forest-Plot für Veränderung des SNOT-22-Domain-„Auswirkungen auf den Schlaf“ im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Domain-Auswirkungen auf den Schlaf einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52.

Die Forest-Plots für SNOT-22-Domänen mit keinem signifikanten Ergebnis befinden sich in Anhang 4-GB.

4.3.1.3.1.2.4.2 Responderanalyse des SNOT-22 - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des SNOT-22 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des SNOT-22 für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Responderanalyse des SNOT-22-Scores (Verbesserung um ≥ 28 Einheiten) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse des SNOT-22-Scores zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 28 Einheiten, n ^b (%)	104 (38 %)	80 (31 %)	1,17 [0,94; 1,46] 0,165	1,35 [0,91; 2,01] 0,135
Heterogenität p-Wert ^c	0,016			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und				

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des SNOT-22-Scores von ≥ 28 Einheiten im Vergleich zu Baseline c: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]				

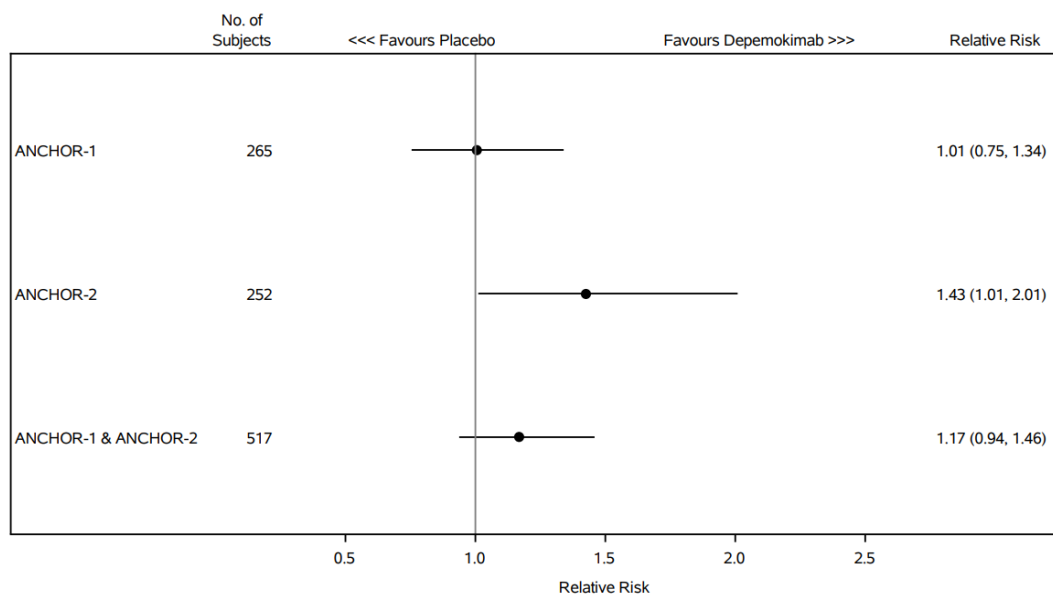


Abbildung 4-24: Forest-Plot für die Responderanalyse des SNOT-22-Scores (Verbesserung um ≥ 28 Einheiten) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des SNOT-22-Scores einen numerischen Vorteil für Depemokimab. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 SF-36 v2 – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von SF-36 v2

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Der SF-36 v2 ist ein in der Nutzenbewertung etabliertes generisches Instrument, bestehend aus 36 Items, der die HRQoL in einer Vielzahl von Situationen erfasst. <u>Erhebung:</u> SF-36 v2 erfasst 8 Gesundheitsdomänen mit einer Recall-Periode von 4 Wochen: • körperliche Funktionsfähigkeit; • soziale Funktionsfähigkeit; • körperliche Rollenfunktion; • körperliche Schmerzen; • psychisches Wohlbefinden; • emotionale Rollenfunktion; • Vitalität; • allgemeine Gesundheitswahrnehmung Der SF-36 v2 umfasst zudem zwei Summenscores: • PCS und • MCS. Die Gesundheitsdomänen werden als normbasierte Werte (Norm-Based Scoring) auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Der Fragebogen wurde vom Patienten im eDiary in Woche 0, Woche 8, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 ausgefüllt. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung der 8 Domain-Scores des SF-36 (körperliche Funktionsfähigkeit; soziale Funktionsfähigkeit; körperliche Rollenfunktion; körperliche Schmerzen; psychisches Wohlbefinden; emotionale Rollenfunktion; Vitalität; allgemeine Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe

Studie	Operationalisierung
	• Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 % KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. Der SF-36 v2 wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SF-36 v2 PCS-Score von $\geq 9,4$ Punkte und MCS-Score von $\geq 9,6$ Punkte unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Studie (ANCHOR-1 oder 2, nur im Falle der gepoolten Analysen) • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • vorangegangene Operation wegen nasalen Polypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population.
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) zu Woche 52 • Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline (CfB) zu Woche 52 • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GB dargestellt • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u>

Studie	Operationalisierung
	- Veränderung der 8 Domain-Scores des SF-36 (körperliche Funktionsfähigkeit; soziale Funktionsfähigkeit; körperliche Rollenfunktion; körperliche Schmerzen; psychisches Wohlbefinden; emotionale Rollenfunktion; Vitalität; allgemeine Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zu Baseline (CfB)) <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: - Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für CfB werden in einem Forest Plot die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Für Responderanalyse werden in einem Forest Plot das OR (Anhang 4-G), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüferärzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt SF-36 v2 als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.1 Veränderung des SF-36 v2 - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SF-36 v2 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SF 36 v2 für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung des SF-36- MCS/PCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	260/272	248/256
n ^c /N	234/272	220/256
LS Mean (SE)	49,60 (0,499)	48,81 (0,514)

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	3,89 (0,499)	3,10 (0,514)
LS MD ^a	0,79 [-0,62; 2,20] 0,271	
Hedges' g ^a	0,10 [-0,08; 0,29]	
Heterogenität p-Wert	0,056	
Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	260/272	248/256
n ^c /N	234/272	220/256
LS Mean (SE)	50,91 (0,399)	49,45 (0,410)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	4,44 (0,399)	2,98 (0,410)
LS MD ^a	1,46 [0,33; 2,58] 0,012	
Hedges' g ^a	0,24 [0,05; 0,42]	
Heterogenität p-Wert ^d	0,022	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt d: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.		

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Ein LS MD und Hedges' $g < 0$ bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]		

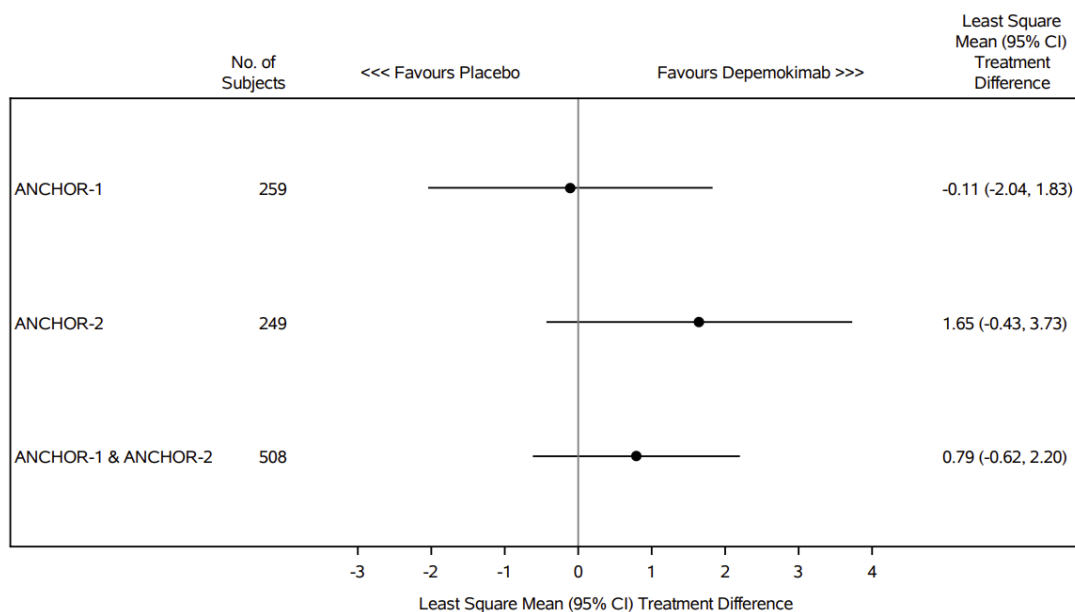


Abbildung 4-25: Forest-Plot für die Veränderung des SF-36- MCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des SF-36- MCS-Scores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

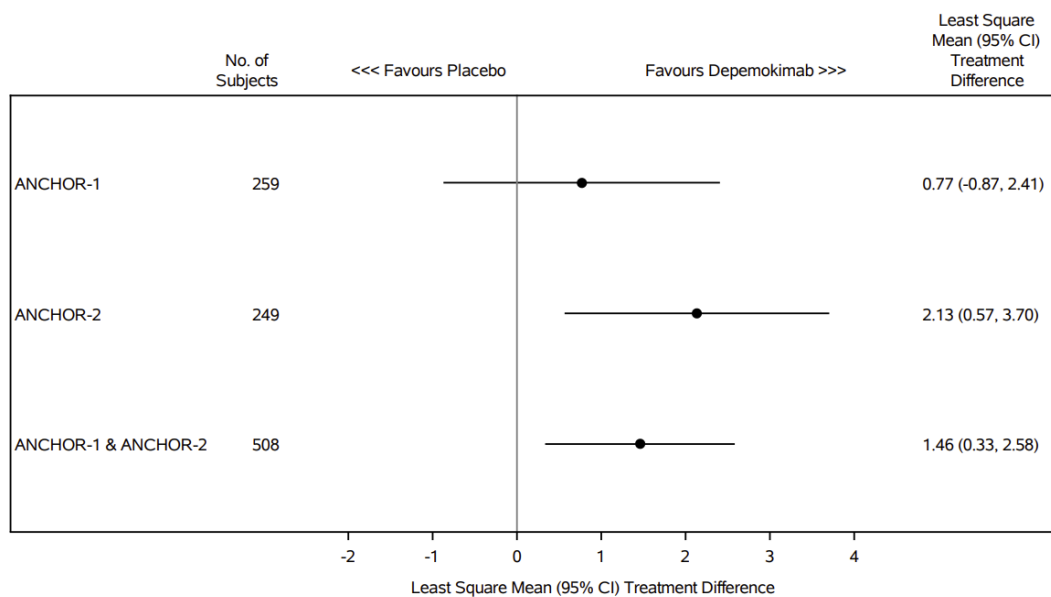


Abbildung 4-26: Forest-Plot für die Veränderung des SF 36- PCS-Scores im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des SF-36-PCS-Scores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab zu Woche 52. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

4.3.1.3.1.2 Responderanalyse des SF-36 v2 - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des SF-36 v2 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Responderanalyse des SF 36 v2 für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse des SF-36 MCS/PCS-Scores (Responderanalyse, Verbesserung, um $\geq 9,6/9,4$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 % KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	272	256	RR	OR
Responderanalyse des SF-36 MCS-Scores zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte, n ^b (%)	45 (17 %)	40 (16 %)	1,12 [0,78; 1,61] 0,533	1,18 [0,72; 1,91] 0,509
Heterogenität p-Wert ^d	0,002			
Responderanalyse des SF-36 PCS-Scores zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte, n ^c (%)	48 (18 %)	33 (13 %)	1,27 (0,87; 1,87) 0,214	1,44 [0,88, 2,33] 0,144
Heterogenität p-Wert ^d	0,002			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des SF-36 MCS-Scores von ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zu Baseline c: n entspricht dem Responder, definiert als eine Reduktion des SF-36 PCS-Scores von ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zu Baseline d: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]				

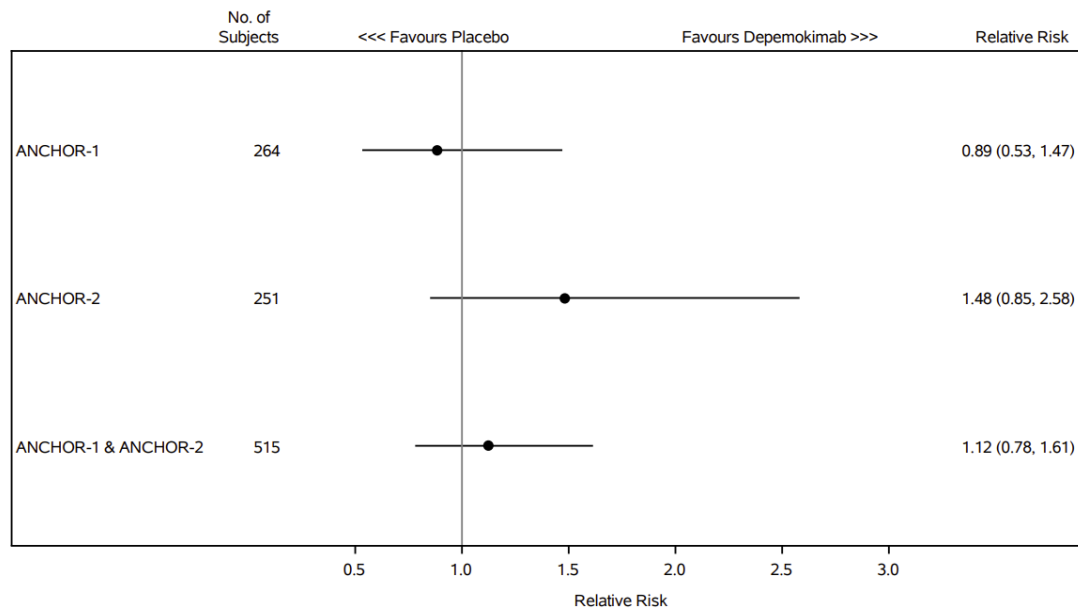


Abbildung 4-27: Forest-Plot für die Responderanalyse des SF-36 MCS-Scores (Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des SF-36 MCS-Scores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

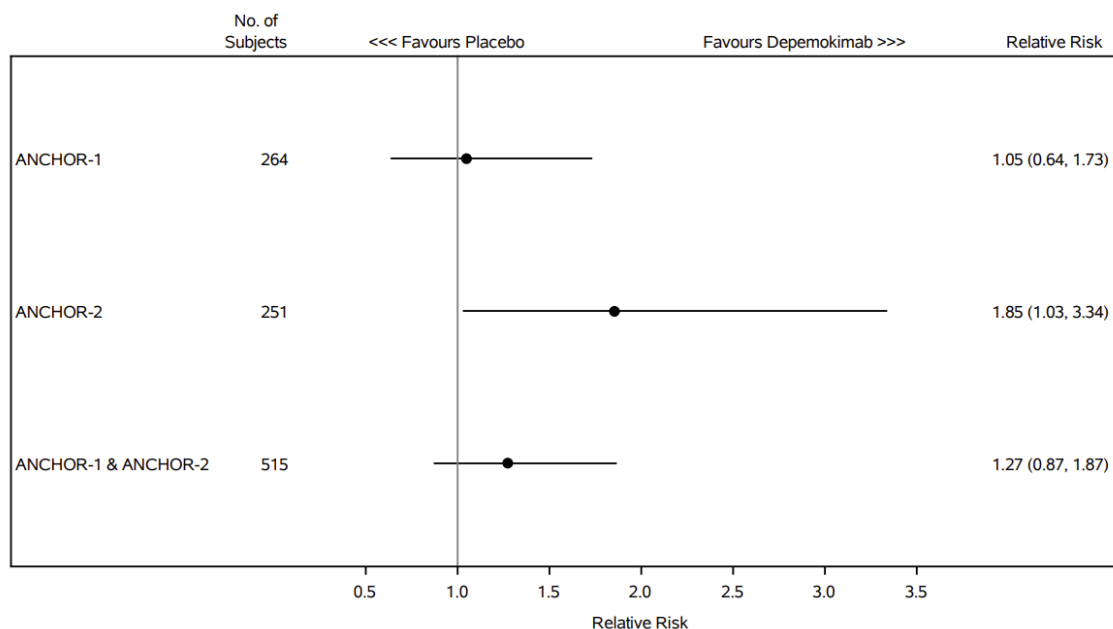


Abbildung 4-28: Forest-Plot für die Responderanalyse des SF-36 PCS-Scores (Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Responderanalyse des SF-36 PCS-Scores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

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.

4.3.1.3.1.3.2 WPAI-GH – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung von WPAI-GH

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	Der WPAI-GH Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen. Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. <u>Erhebung:</u> Der WPAI-GH bestand aus 6 Fragen, die Abwesenheitszeiten, Zeiten der Anwesenheit, Verlust an Produktivität insgesamt, und eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten erfassen. Der Endpunkt „Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten“, der mittels Frage 6 erhoben wird, ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Recall-Periode für diese Frage beträgt 7 Tage: Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100 %), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt. Der Fragebogen wurde von den Patienten direkt im eDiary in der Woche 0, Woche 4, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 erhoben. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline (CfB) <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Baselinewert • Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline • Geographische Region • Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen • Studienvisite Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baselinewert und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. <u>Population:</u>

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-Population.
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> - Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline (CfB) zu Woche 52 CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GB dargestellt <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der Kovariablen: - Studie (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) Für CfB werden in einem Forest Plot die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-GH 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt WPAI-GH als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt WPAI-GH für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-G dargestellt.

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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 FAS-Population	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Zu Woche 52		
n ^b /N	260/272	246/256

ANCHOR-1 + ANCHOR-2 <i>FAS-Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	272	256
n ^c /N	228/272	215/256
LS Mean (SE)	23,343 (1,4457)	26,415 (1,4880)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-15,215 (1,4457)	-12,142 (1,4880)
LS MD ^a	-3,072 [-7,152; 1,007] 0,140	
Hedges' g ^a	-0,141 [-0,327; 0,046]	
Heterogenität p-Wert ^d	0,011	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, Vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie ANCHOR-1 oder ANCHOR-2 ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt d: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]		

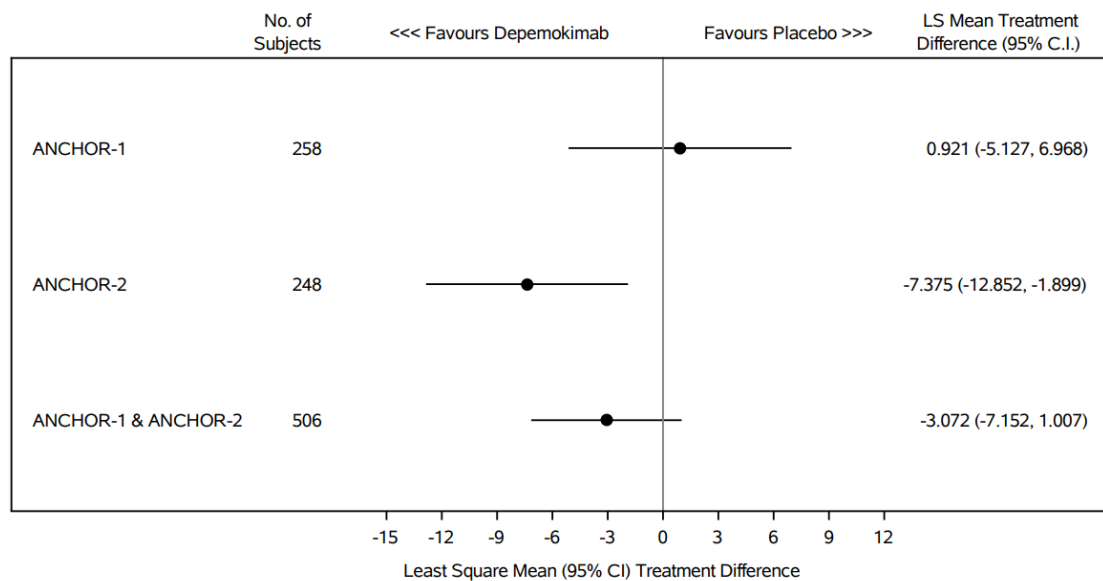


Abbildung 4-29: Forest-Plot für Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Das meta-analytische Ergebnis ist jedoch aufgrund statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen formal nicht auswertbar.

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.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit-RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ANCHOR-1 (217095)	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse waren als jegliche unerwünschten, medizinischen Erscheinungen definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Ein UE kann demnach ein ungünstiges und ungewolltes Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder eine Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung einer Studienintervention assoziiert ist. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein SUE ist definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das dosisunabhängig eines oder mehrere der aufgelisteten Kriterien erfüllt: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, d. h. der Patient war unmittelbar vom Tod bedroht, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte, • in dauerhafter oder signifikanter Behinderung/Invalidität resultierte, • eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler bei Nachkommen eines Studienpatienten zur Folge hatte, • Ist eine mögliche Übertragung eines Infektionserregers durch ein zugelassenes Arzneimittel • andere Situationen: Möglicher Fall von Hy's Law oder signifikante, medizinische Ereignisse, die den Patienten hätten gefährden können oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <u>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</u> Therapieabbrüche aufgrund von UE waren definiert durch alle berichteten UE, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. <u>Erhebung</u> UE wurden vom Patienten selbst (oder ggf. von einem Betreuer, Stellvertreter oder dem gesetzlichen Vertreter des Patienten) gemeldet. Der Prüfer oder das Studienpersonal waren verantwortlich für die Erkennung, Dokumentation und Meldung von Ereignissen, die die Definition eines UE oder SUE erfüllten. Informationen zu UE wurden von Beginn der Studienintervention (Woche 0) bis zur Follow-up Visite (Woche 56) gesammelt. Alle SUE für die jedoch ein Zusammenhang mit dem Studienverfahren vermutet wurde (bspw. Studienintervention, protokollbedingte Prozeduren, invasive Tests oder Änderungen der bestehenden Therapie) wurden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hatte. Alle Ereignisse wurden elektronisch im eCRF erfasst. UE wurden gemäß MedDRA Version 26.1 kodiert nach SOC und PT. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GB dargestellt:</u> • Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad)

Studie	Operationalisierung
	○ UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit SUE ○ SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ○ Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) <u>Statistische Methodik:</u> OR, Risikodifferenzen (RD) und RR werden basierend auf Häufigkeiten mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet. Werte < 1 bedeuten für das OR und RR einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Für die RD bedeuten Werte < 0 einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population.
ANCHOR-2 (218079)	Siehe ANCHOR-1
Meta-Analyse	Siehe ANCHOR-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad) ○ UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit SUE ○ SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ○ Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei ANCHOR-1, mit Ausnahme der folgenden Punkte: Bei gepoolten Daten sind KIs asymptotisch und werden von Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. In einem Forest Plot wird das OR (Anhang 4-GB), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.
Die 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
ANCHOR-1 (217095)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ANCHOR-2 (218079)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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 4-45 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Sicherheit als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE (jeglicher Schweregrad) aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemok imab + SoC	Placebo + SoC				
N	272	256	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtrate) (jeglicher Schweregrad)						
n/N (%)	203/272 (75 %)	203/256 (79 %)	0,94 [0,78; 1,14] 0,546	0,77 [0,51; 1,16]	-4,6 [-11,8; 2,6]	0,904
Anzahl an Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad)						
Infektionen parasitäre Erkrankungen (SOC)	130/272 (48 %)	135/256 (53 %)	0,91 [0,71; 1,15] 0,427	0,82 [0,58; 1,16]	-4,9 [-13,4; 3,6]	0,724
Nasopharyngitis (PT)	49/272 (18 %)	38/256 (15 %)	1,21 [0,80; 1,86] 0,369	1,26 [0,79; 2,01]	3,2 [-3,2; 9,5]	0,061
COVID-19 (PT)	22/272 (8 %)	20/256 (8 %)	1,04 [0,57; 1,90] 0,908	1,04 [0,55; 1,96]	0,3 [-4,3; 4,9]	0,652
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	28/272 (10 %)	29/256 (11 %)	0,91 [0,54; 1,53] 0,725	0,90 [0,52; 1,56]	-1,0 [-6,3; 4,3]	0,949
Grippe (PT)	6/272 (2 %)	15/256 (6 %)	0,37 [0,14; 0,96] 0,041	0,36 [0,14; 0,94]	-3,5 [-6,9; 0,0]	0,419
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	66/272 (24 %)	66/256 (26 %)	0,95 [0,68; 1,34] 0,775	0,93 [0,63; 1,39]	-1,0 [-8,3; 6,3]	0,677

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC				
N	272	256	RR	OR	RD	p-Wert
Nasenpolypen (PT)	15/272 (6 %)	20/256 (8 %)	0,71 [0,36; 1,39] 0,316	0,69 [0,35; 1,38]	-2,1 [-6,4; 2,2]	0,527
Verstopfte Nase (PT)	9/272 (3 %)	18/256 (7 %)	0,48 [0,22; 1,07] 0,074	0,46 [0,20; 1,05]	-2,5 [-6,4; 1,3]	0,291
Husten (PT)	8/272 (3 %)	14/256 (5 %)	0,54 [0,23; 1,30] 0,169	0,53 [0,22; 1,28]	-2,5 [-5,9; 0,9]	0,719
Epistaxis (PT)	11/272 (4 %)	5/256 (2 %)	2,10 [0,73; 6,05] 0,169	2,15 [0,74; 6,29]	2,3 [-0,4; 5,0]	0,361
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	24/272 (9 %)	35/256 (14 %)	0,65 [0,39; 1,09] 0,106	0,62 [0,36; 1,07]	-4,2 [-9,7; 1,3]	0,185
Rückenschmerzen (PT)	6/272 (2 %)	12/256 (5 %)	0,48 [0,18; 1,27] 0,139	0,46 [0,17; 1,26]	-2,2 [-5,4; 1,0]	0,563
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	33/272 (12 %)	25/256 (10 %)	1,24 [0,73; 2,08] 0,426	1,27 [0,73; 2,20]	2,5 [-2,8; 7,7]	0,544
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	27/272 (10 %)	34/256 (13 %)	0,76 [0,46; 1,25] 0,277	0,73 [0,42; 1,25]	-3,5 [-8,9; 1,8]	0,450
Kopfschmerzen (PT)	17/272 (6 %)	21/256 (8 %)	0,76 [0,39; 1,47] 0,431	0,77 [0,41; 1,47]	-1,9 [-6,2; 2,4]	0,742
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	19/272 (7 %)	28/256 (11 %)	0,64 [0,36; 1,15] 0,134	0,61 [0,33; 1,13]	-4,1 [-8,9; 0,8]	0,345

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC				
N	272	256	RR	OR	RD	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	22/272 (8 %)	20/256 (8 %)	1,06 [0,58; 1,94] 0,857	1,06 [0,56; 2,01]	-0,8 [-5,1; 3,5]	0,172
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	25/272 (9 %)	18/256 (7 %)	1,30 [0,71; 2,38] 0,399	1,33 [0,71; 2,50]	1,7 [-3,0; 6,5]	0,167
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	10/272 (4 %)	10/256 (4 %)	0,94 [0,39; 2,25] 0,886	0,94 [0,38; 2,29]	-0,2 [-3,4; 3,1]	0,573
Untersuchungen (SOC)	12/272 (4 %)	17/256 (7 %)	0,66 [0,32; 1,39] 0,278	0,65 [0,30; 1,39]	-2,3 [-6,2; 1,7]	0,295
Augenerkrankungen (SOC)	7/272 (3 %)	10/256 (4 %)	0,66 [0,25; 1,74] 0,402	0,65 [0,24; 1,74]	-1,3 [-4,4; 1,8]	0,553
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	7/272 (3 %)	13/256 (5 %)	0,50 [0,20; 1,27] 0,145	0,49 [0,19; 1,25]	-3,2 [-6,8; 0,4]	0,004
a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link. RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]						

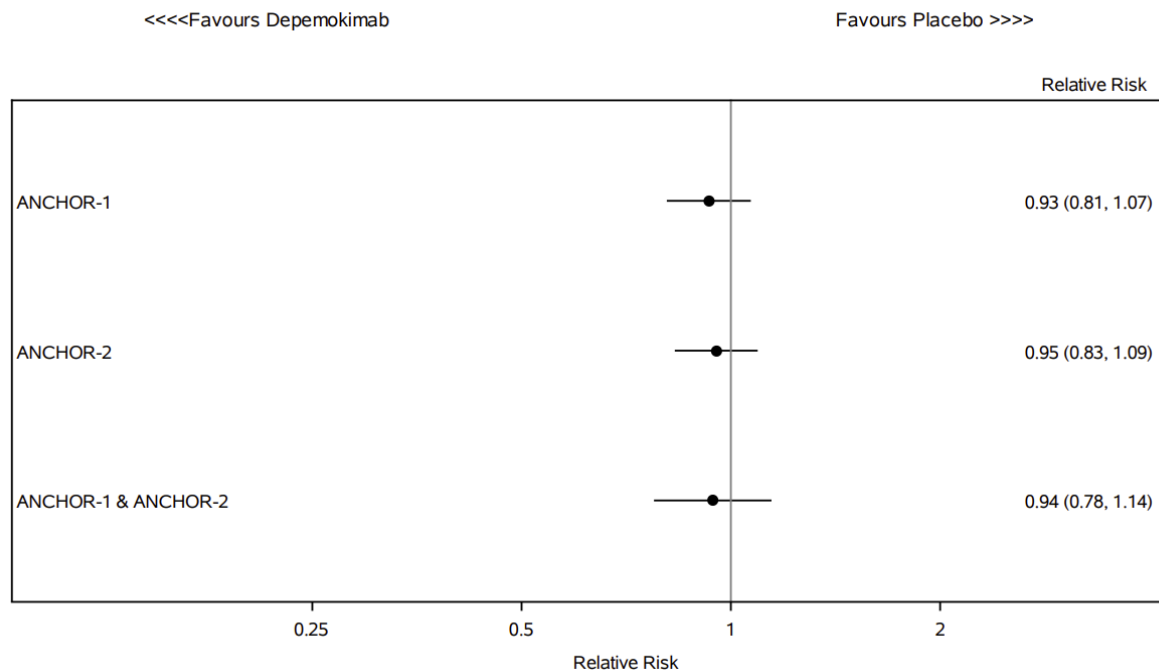


Abbildung 4-30: Forest Plot für UE (jeglicher Schweregrad) aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt UE (jeglicher Schweregrad) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Für den PT „Grippe“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Depemokimab, welcher jedoch anhand des Konfidenzintervall für das RR als „geringfügig“ einzustufen ist.

4.3.1.3.1.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SUE 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt SUE für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SUE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungs- gruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	272	256	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit SUE						
n (%)	9/272 (3 %)	16/256 (6 %)	0,53 [0,24; 1,21] 0,132	0,52 [0,22; 1,19]	-2,8 [-6,5; 0,9]	0,454
Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad)						
Unzureichende Patientenzahl						
a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link. RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [81]						

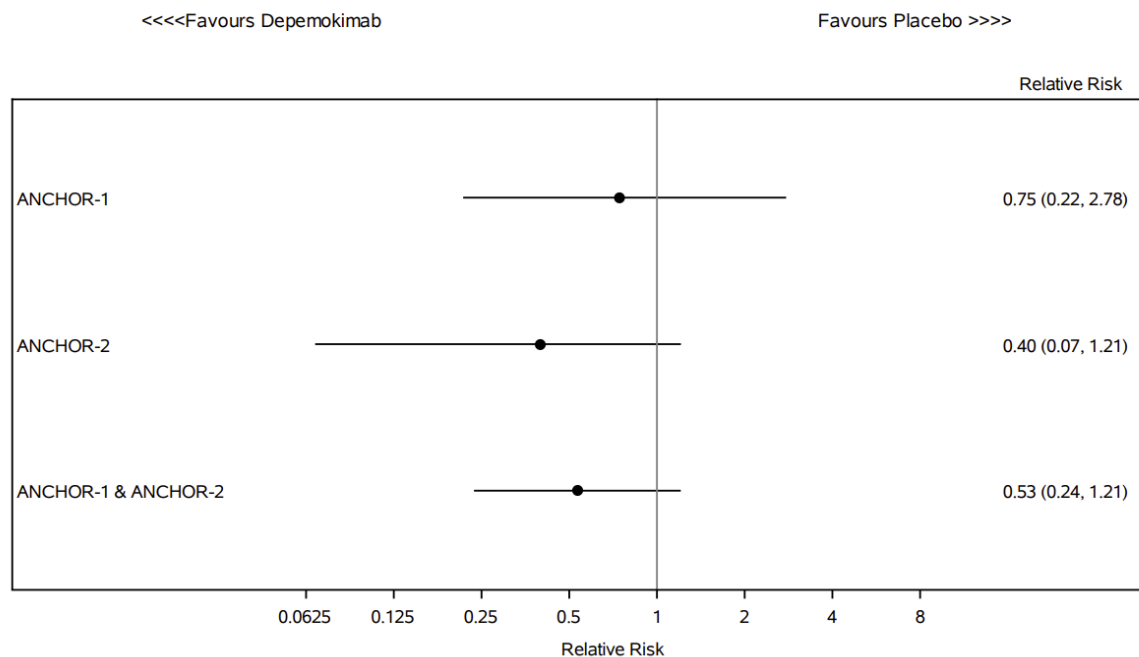


Abbildung 4-31: Forest Plot für SUE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt für den Endpunkt SUE keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.4.3 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund 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.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE für die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 werden im Anhang 4-GB dargestellt.

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.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANCHOR-1+ ANCHOR-2 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungs- gruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	272	256	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)						
n/N (%)	0/272	3/256 (1 %)	NB	NB	-1,2 [-3,4; 0,3]	NB
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)						
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0/272	1/256 (1 %)	-			
Arzneimittel- überempfindlichkeit (PT)	0/272	1/256 (1 %)	-			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0/272	1/256 (1 %)	-			
Urtikaria (PT)	0/272	1/256 (1 %)	-			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	0/272	1/256 (1 %)				
Asthma (PT)	0/272	1/256 (1 %)				

a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link.

RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [80; 81]

Der Forest Plot ist nicht bewertbar (NB)

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

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 -49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 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 4-50: 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>
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.

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.

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.

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 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-52: 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>
Nicht zutreffend.					

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.

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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
Nicht zutreffend.						

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 4-54 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

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 4-55: 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)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen 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.

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.

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.

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 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-56 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

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 4-59 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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.

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.

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.

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 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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.

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.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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.

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.

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab s.c. als Zusatztherapie zum SoC bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Bei ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um RCT und damit gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 VerfO um Studien der Evidenzstufe 1b. Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte.

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.

Depemokimab ist angezeigt als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert von Depemokimab für die betroffene Patientengruppe in der o.g. Indikation bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) im Vergleich zum SoC darzustellen und zu bewerten, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. GSK beansprucht keinen formellen Zusatznutzen.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab subkutan (s.c.) als Zusatztherapie zum SoC bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In die 52-wöchigen Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit schweren Symptomen einer CRSwNP eingeschlossen. Die Patienten mussten einen endoskopischen NP-Score von mindestens 5 bei maximal 8 möglichen Punkten aufweisen, mit einem Mindestwert von 2 Punkten pro Nasenhöhle. Darüber hinaus müssen die Patienten in der Vergangenheit entweder einen Bedarf an systemischen Kortikosteroiden gehabt haben und/oder mussten bereits wegen ihrer nasalen Polypen operiert werden und/oder eine medizinische Kontraindikation/Intoleranz gegen SCS haben.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Depemokimab als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) wurden die in Kapitel 4.2.2 (Tabelle 4-2) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgt anhand der Kriterien der CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurde dem jeweiligen Studienbericht, Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen (siehe Anhang 4-E). Die Studienpopulationen werden anhand demografischer Daten, krankheitsspezifischer Charakteristika, und vorangegangener Therapien beschrieben (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Bei ANCHOR-1 und ANCHOR-2 handelt es sich um RCT und damit gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 VerfO um Studien der Evidenzstufe 1b. Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Anhang 4-GB dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Mortalität (Safety-Population)		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS-Population)		
Größe und Ausprägung der Nasenpolypen (endoskopischer NPS)		
Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; p = 0,004 Hedges' g: -0,3 [-0,5; -0,1]	statistisch signifikanter Unterschied-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52	n (%): 138 (51 %) vs. 91 (36 %) RR: 1,42 [1,16; 1,73]; p < 0,001	beträchtlich
Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS		
Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,60 [-1,08, -0,11]; p = 0,016 Hedges' g: -0,23 [-0,42, -0,04]	statistisch signifikanter Unterschied-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“	n (%): 151 (56 %) vs. 119 (46 %) RR: 1,18 [1,00; 1,40]; p = 0,057	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 130 (48 %) vs. 106 (41 %) RR: 1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,226	-
Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,15 [-0,30; 0,00]; p = 0,053 Hedges' g: -0,18 [-0,37; 0,0]	-
Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,09 [-0,23; -0,05]; p = 0,229 Hedges' g: -0,11 [-0,30; 0,07]	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,18 [-0,32; -0,03]; p = 0,022 Hedges' g: -0,22 [-0,40; -0,03]	statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,21; 0,09]; p = 0,457 Hedges' g: -0,07 [-0,26; 0,12]	-
Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,20; 0,08]; p = 0,391 Hedges' g: -0,08 [-0,27; 0,10]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 129 (47 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,20 [0,99; 1,46]; p = 0,065	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Rhinorrhoe“ ^a	n (%): 123 (45 %) vs. 92 (36 %) RR: 1,26 [1,03; 1,54]; p = 0,028	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkt in der VRS „Geruchsverlust“	n (%): 91 (33 %) vs. 53 (21 %) RR: 1,61 [1,20; 2,16]; p = 0,002	gering
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,8$ Punkt in der VRS „Gesichtsschmerz“ ^a	n (%): 118 (43 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,09 [0,90; 1,33]; p = 0,364	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Schleim im Rachen“ ^a	n (%): 92 (34 %) vs. 71 (28 %) RR: 1,23 [0,96; 1,57]; p = 0,107	-
Nasenpolypenoperationen		
Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Jahresrate: 0,14 vs. 0,20 Rate Ratio: 0,71 [0,47; 1,08]; p = 0,114	-
Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 ^c (%) [95 %-KI]: 12,9 % [9,4 %; 17,6 %] vs. 20,1 % [15,6 %; 25,8 %] HR: 0,692 [0,452; 1,059]; p = 0,091	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	n (%): 37 (14 %) vs. 50 (20 %) RR: 0,71 [0,46; 1,08]; p = 0,113	-
SNOT-22		
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4]; p = 0,031 Hedges' g: -0,2 [-0,4; 0,0]	statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 28 Einheiten im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 104 (38 %) vs. 80 (31 %) RR: 1,17 [0,94; 1,46]; p = 0,165	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS-Population)		
SF-36 v2		
Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: 0,79 [-0,62; 2,20]; p = 0,271 Hedges' g: 0,10 [-0,08; 0,29]	-
Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: 1,46 [0,33; 2,58]; p = 0,012 Hedges' g: 0,24 [0,05; 0,42]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 45 (17 %) vs. 40 (16 %) RR: 1,12 [0,78; 1,61]; p = 0,533	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 48 (18 %) vs. 33 (13 %) RR: 1,27 (0,87; 1,87); p = 0,214	-
WPAI-GH (Frage 6)		
Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: -3,072 [-7,152; 1,007]; p = 0,140 Hedges' g: -0,141 [-0,327; 0,046]	-
Sicherheit (SAF-Population)		

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%):203 (75 %) vs. 203 (79 %) RR: 0,94 [0,78; 1,14]; p = 0,546	-
Gesamtrate SUE	n (%):9 (3 %) vs. 16 (6 %) RR: 0,53 [0,24; 1,21]; p = 0,132	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 0 vs. 3 (1 %) RR: NB	-
a: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Beurteilung der Mortalität wird durch die Erfassung tödlicher SUE durchgeführt. Während den Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Erfassung der:

- Größe und Ausprägung der Nasenpolypen mittels endoskopischem NPS
- Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS
 - Gesamter Symptomeindruck (VAS)
 - Nasale Obstruktion (VAS)
 - Nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Geruchsverlust, Gesichtsschmerz, Schleim im Rachen (VRS)
- Notwendigen Nasenpolypenoperationen
 - Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
 - Anteil der Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)
- Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den generischen Fragenbogen SF-36 und die Frage 6 des WPAI-GH nach Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie SUE.

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Die chronische Rhinosinusitis ist eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen, die anhaltend über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen zu Symptomen wie Nasenverstopfung, Gesichtsschmerzen und Druckgefühl führt [1; 2]. Betroffene erleben eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, da die Nasenatmung aufgrund der Symptome stark behindert wird, wodurch neben einer Minderung des Geruchssinns und der Schlafqualität auch grundlegende alltägliche Aktivitäten erschwert

werden [3-7]. Für eine Symptomkontrolle unterziehen sich die Patienten einer sehr regelmäßigen und kontinuierlichen Therapie, bestehend aus, neben täglichen INCS, mehrfach im Monat anzuwendenden Biologika [1].

Diese Erkrankung wird in zwei Hauptphänotypen unterteilt: die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) und die ohne nasale Polypen (CRSSNP) [1; 2]. Die Diagnose einer CRSwNP erfolgt in der Regel durch bildgebende Verfahren wie einer Endoskopie, die es ermöglichen, das Vorkommen und die Ausprägung von nasalen Polypen zu beurteilen [1; 2]. Bei circa 25–30 % aller CRS-Patienten lassen sich in diesen Untersuchungen nasale Polypen nachweisen [8].

Patienten mit CRSwNP leiden häufig unter einer Verlegung der Nasenhaupthöhle, ausgelöst durch die nasale Polypenmasse. Die daraus resultierende hohe Krankheitslast unterstreicht die Bedeutung wirksamer Therapieoptionen für diese Patientengruppe. [9]. Im Unterschied zu Patienten mit CRSSNP haben Patienten, die an CRSwNP leiden, ein deutlich höheres Risiko, an Asthma als Komorbidität zu erkranken [11; 12]. Bei 70-90 % der Patienten, die an schwerem Asthma erkrankt sind, ist eine CRSwNP nachweisbar [10]. Der CRSwNP wie auch dem häufig komorbiden Asthma liegt oftmals eine gemeinsame Typ-2-Inflammation zugrunde, die unter anderem durch erhöhte Spiegel entzündungstreibender Zytokine wie IL-5 charakterisiert ist [12; 13]. Diese gemeinsame Pathophysiologie erklärt nicht nur das gehäufte gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen, sondern stellt zugleich einen zentralen therapeutischen Angriffspunkt dar. Eine gezielte Biologikatherapie, die auf Typ-2-assoziierte Zytokine wie IL-5 abzielt, ermöglicht daher eine effektive und synergistische Behandlung sowohl der CRSwNP als auch des Asthmas [1; 14]. Der Verlauf und Schwere einer CRSwNP gehen maßgeblich mit der ursächlichen Typ-2-Inflammation einher, die unter anderem von IL-5 sowie auch durch IL-3 und IL-4 reguliert wird [15-18]. CRSwNP mit diesem Endotypen erleiden im Vergleich zu Patienten ohne durch IL-5 aktivierte Eosinophile und Typ-2-Inflammation eine längere Krankheitsdauer, weisen mehr IgE im Blut auf und haben generell eine höhere Einschätzung, was die Schwere ihrer CRS-Symptome angeht [15; 23].

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartige wiederkehrende Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz [24].

Die CRSwNP stellt für die Patienten einen erheblichen Leidensdruck dar und mindert die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten bedeutet. Längere Dosierungsintervalle führen zudem zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz, und tragen zur effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Depemokimab bewirkt eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung, bietet eine sehr gute Verträglichkeit, und kann damit eine im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika verbesserte Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen.

Die RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 liefern hochqualitative, praxisrelevante Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor.

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab in Kombination mit dem aktuellen SoC gegen Placebo in Kombination mit SoC statt. Der SoC beinhaltet die tägliche Anwendung von INCS, und die Bereitstellung aller weiteren Therapieoptionen der Leitlinien, wie unter anderem SCS, Antibiotika zur Behandlung der CRSwNP, Kochsalzspülungen und chirurgische Eingriffe aufgrund der nasalen Polypen. Andere Biologika waren innerhalb der Studien nicht erlaubt.

INCS stellen eine evidenzbasierte Basistherapie dar, die sowohl die Lebensqualität verbessert als auch die Größe von nasalen Polypen reduziert [1]. Nach endoskopischer Sinusoperation verhindern sie das Wiederauftreten von Polypen und sind gut verträglich, mit nur milden bis moderaten Nebenwirkungen [1]. Kochsalzspülungen spielen ebenfalls eine zentrale Rolle in der Behandlung der CRSwNP und werden als Hauptbestandteil der Basistherapie empfohlen [1]. Systemische Kortikosteroide können als Ergänzung zur INCS eingesetzt werden, wobei auf einen kurzzeitigen Einsatz geachtet werden muss [1]. Chirurgische Eingriffe sind bei schwereren Verläufen oder unkontrollierter Erkrankung essenziell, um die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern [1]. Nach der Operation sind INCS und Kochsalzspülungen essenziell, um die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens von Polypen zu reduzieren [1].

Die gepoolte Metaanalyse von ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt positive Effekte von Depemokimab auf die nasalen Polypen, „Geruchsverlust“ und SNOT-22

Viele CRSwNP-Patienten leiden unter erheblichen Beeinträchtigungen des Geruchssinns [25], bis zu einem vollständigem Riechverlust, hervorgerufen durch die Verlegung der Nasenhaupthöhle durch nasale Polypen, sowie die chronischen Entzündungsprozesse der Schleimhaut [26]. Auch immunologische Prozesse an Nervenbahnen des Riechtraktes, die durch proinflammatorische Cytokine induziert werden, werden derzeit ebenfalls als Grund für die Beeinträchtigung des Geruchssinns diskutiert. Der Verlust oder die Verminderung des Geruchssinns ist außerdem ein Faktor, der die ernährungsbezogene Lebensqualität der Patienten mindert [27]. In der Responderanalyse zeigte Depemokimab eine signifikante Verbesserung des VRS-Scores für Geruchsverlust, mit einem RR [95 %-KI] von: 1,61 [1,20; 2,16]; $p = 0,002$. Dies entspricht einer 61 % höheren Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Geruchsverlustes im Depemokimab + SoC-Arm im Vergleich zum Placebo + SoC-Arm. Zudem ergab die Analyse eine statistisch signifikante Veränderung des VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (LS MD: -0,18 [-0,32; -0,03]; $p = 0,022$). Die Veränderung des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (LS MD: -0,60 [-1,08; -0,11]; $p = 0,016$).

Depemokimab bewirkte eine langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die sich in einer Vielzahl klinischer Verbesserungen manifestiert. Ein zentrales Korrelat dieser Entzündungskontrolle ist die Reduktion der Nasenpolypen, deren Ausprägung mittels NPS quantifiziert wird. Nasale Polypen sind gestielte oder breitbasige Aufwölbungen, die im Lumen der Nasenneben- oder Haupthöhlen entstehen, mit durchscheinend graugelber, tropfenförmiger Morphologie [Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde [2; 28; 29]. Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, Gesichtsdruck, Geruchsverlust und Nasenlaufen führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [30]. Diese Symptome führen zudem zu sekundären Beeinträchtigungen, darunter eine Verschlechterung der Schlafqualität sowie eine negative Beeinflussung des Asthmas, bedingt durch die fehlende Filterfunktion der Nase, postnasalen Schleimabfluss und Mundatmung [4-7]. Der Nasenpolypenscore ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten. Das RR lag bei 1,42 [1,16; 1,73]; $p < 0,001$, was einer 42 % erhöhten Wahrscheinlichkeit einer NPS-Verbesserung entspricht. Die Veränderung des endoskopischen NPS zu Woche 52 zeigte auch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Depemokimab (LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; $p = 0,004$).

Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und etablierte SNOT-22 deutet auf eine Reduktion der Symptome und eine damit verbundene statistische signifikante Verbesserung der sinunasalen Beschwerden und Lebensqualität für die Patienten hin (LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4]; $p = 0,031$), einschließlich signifikanter Verbesserungen in den wichtigen Domänen „Fatigue“ (LS MD: -1,1 [-1,8; -0,3]; $p = 0,010$) und „Auswirkungen auf den Schlaf“ (LS MD: -0,7 [-1,4; -0,1]; $p = 0,023$).

Zusätzlich zeigte Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab im Vergleich zum SoC in Bezug auf UE statistisch vergleichbar war, weder bei der Gesamtzahl der UE noch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt zeigt Depemokimab eine vergleichbare Verträglichkeit.

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf nach einem alltagsfreundlichen Biologikum mit nur zwei Injektionen pro Jahr, bei hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigt Depemokimab eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer signifikanten Verbesserung des Geruchssinns widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Reduktion des endoskopischen NPS objektiv nachvollziehbar. Darüber hinaus führt Depemokimab zu signifikanten Verbesserungen in wichtigen SNOT-22 Domänen wie „Fatigue“ und „Auswirkungen auf den Schlaf“. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese patientenrelevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber auch die reduzierte Applikationsfrequenz, haben wichtige Implikationen für die Minderung der Krankheitslast der Patienten und die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die

Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet.

Ein großer Teil der Patienten berichtet, dass die regelmäßigen Injektionen mit Biologika ihnen ihre chronische Erkrankung wiederholt präsent machen und setzen die Biologika häufig ab. Dahingegen bedeuten längere Applikationsintervalle, dass Injektionen seltener im Alltag anfallen, weniger in Reisezeiten stören (Lagerung, Flugreisen, Verlust etc.) und Patienten sich für lange Zeiträume nicht aktiv mit diesem Teil ihrer Erkrankung konfrontieren müssen [19; 20]. Zusätzlich geben die Patienten an, dass seltenere Injektionen ihnen einen Teil der emotionalen Belastung abnehmen könnten und sie unter diesen Umständen eher bereit wären, ein Biologikum zu verwenden [19]. Konkret wird eine Injektion alle 6 Monate im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung zur Evaluation des Therapieansprechens als vorteilhaft beschrieben [19; 20]. In einer Kassendatenanalyse zu Asthma-Patienten, blieb nur ungefähr die Hälfte aller Patienten über einen zwölf monatigen Zeitraum den fachinformationsgerechten Dosierungsintervallen durchgehend adhärent [21]. Gleichzeitig zeigen Asthma-Patienten mit schlechteren Adhärenzmustern zu Biologika höhere Raten an Asthma-Exazerbationen und einen höheren Bedarf an OCS [22]. Mit seiner hohen Wirksamkeit, sehr guten Verträglichkeit und nur zwei Injektionen pro Jahr bietet die Behandlung mit Depemokimab für Patienten einen Vorteil, der die Therapietreue erhöhen kann, und dadurch das Problem suboptimaler klinischer Outcomes durch schwankende Therapiepersistenz und -adhärenz adressiert [21; 22]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu langwirksamer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Kein Zusatznutzen beansprucht

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.

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

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 2006²³) 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 2006²⁴) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ 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. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabory, L., Desrosiers, M., Diamant, Z., Douglas, R. G., Gevaert, P. H., Hafner, A., Harvey, R. J., Joos, G. F., Kalogjera, L., Knill, A., Kocks, J. H., Landis, B. N., Limpens, J., Lebeer, S., Lourenco, O., Meco, C., Matricardi, P. M., O'Mahony, L., Philpott, C. M., Ryan, D., Schlosser, R., Senior, B., Smith, T. L., Teeling, T., Tomazic, P. V., Wang, D. Y., Wang, D., Zhang, L., Agius, A. M., Ahlstrom-Emanuelsson, C., Alabri, R., Albu, S., Alhabash, S., Aleksic, A., Aloulah, M., Al-Qudah, M., Alsaleh, S., Baban, M. A., Baudoin, T., Balvers, T., Battaglia, P., Bedoya, J. D., Beule, A., Bofares, K. M., Braverman, I., Brozek-Madry, E., Richard, B., Callejas, C., Carrie, S., Caulley, L., Chussi, D., de Corso, E., Coste, A., El Hadi, U., Elfarouk, A., Eloy, P. H., Farrokhi, S., Felisati, G., Ferrari, M. D., Fishchuk, R., Grayson, W., Goncalves, P. M., Grdnic, B., Grgic, V., Hamizan, A. W., Heinichen, J. V., Husain, S., Ping, T. I., Ivaska, J., Jakimovska, F., Jovancevic, L., Kakande, E., Kamel, R., Karpischenko, S., Kariyawasam, H. H., Kawauchi, H., Kjeldsen, A., Klimek, L., Krzeski, A., Kopacheva Barsova, G., Kim, S. W., Lal, D., Letort, J. J., *et al.* 2020. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58, 1–464.
2. Stuck, B., Popert, U., Beule, A. & Jobst, D. 2017. Rhinosinusitis S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-049_und_053-012_S2k_Rhinosinusitis_2022-12-abgelaufen.pdf.
3. Alt, J. A. & Smith, T. L. 2013. Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Allergy Rhinol*, 3, 941–9.
4. Fu, Q. L., Ma, J. X., Ou, C. Q., Guo, C., Shen, S. Q., Xu, G. & Shi, J. 2015. Influence of self-reported chronic rhinosinusitis on health-related quality of life: a population-based survey. *PloS one*, 10, e0126881.
5. Alobid, I., Bernal-Sprekelsen, M. & Mullol, J. 2008. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy*, 63, 1267–79.

6. Soler, Z. M., Nash, S., Lane, A. P., Patel, Z. M., Lee, S. E., Fokkens, W. J., Corbett, M., Jacob-Nara, J. A. & Sacks, H. 2024. Reduced Sense of Smell in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis and its Implications for Diagnosis and Management: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 41, 4384–95.
7. Becker, S. 2025. Diagnostik und medikamentöse Therapie der chronischen Rhinosinusitis. *HNO*.
8. Malvezzi, L., Seccia, V., Moffa, A., Canevari, F. R. M., Baiardini, I., Barbaglia, S., Battistini, M., Cantoni, E., Cipriani, F., Pirronello, M., Sala, G., Stassaldi, A. & De Corso, E. 2025. The Impact and Burden of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps on Patients and Their Family Caregivers: A Nationally Representative Survey. *Healthcare*, 13, 430.
9. Almosnino, G. & Little, R. E. 2023. Surgical management of rhinosinusitis for the allergist-immunologist. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 131, 311–6.
10. Klimek, L., Förster-Ruhrmann, U., Becker, S., Chaker, A., Strieth, S., Hoffmann, T. K., Dazert, S., Deitmer, T., Olze, H., Glien, A., Plontke, S., Wrede, H., Schlenter, W., Welkoborsky, H. J., Wollenberg, B., Beule, A. G., Rudack, C., Wagenmann, M., Stöver, T., Huppertz, T., Hagemann, J. & Bachert, C. 2020. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRS_{NP}) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). *Laryngorhinootologie*, 99, 511–27.
11. Bachert, C., Zhang, N., Hellings, P. W. & Bousquet, J. 2018. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141, 1543–51.
12. Tomassen, P., Vandeplas, G., Van Zele, T., Cardell, L.-O., Arebro, J., Olze, H., Förster-Ruhrmann, U., Kowalski, M. L., Olszewska-Ziaber, A., Holtappels, G., De Ruyck, N., Wang, X., Van Drunen, C., Mullol, J., Hellings, P., Hox, V., Toskala, E., Scadding, G., Lund, V., Zhang, L., Fokkens, W. & Bachert, C. 2016. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137, 1449–56.e4.
13. Bachert, C., Bhattacharyya, N., Desrosiers, M. & Khan, A. H. 2021. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*, 14, 127–34.
14. Global Initiative for Asthma (GINA) 2025. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025.
15. Sun, C., Ouyang, H. & Luo, R. 2017. Distinct characteristics of nasal polyps with and without eosinophilia. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 83, 66–72.
16. Gevaert, P., Han, J. K., Smith, S. G., Sousa, A. R., Howarth, P. H., Yancey, S. W., Chan, R. & Bachert, C. 2022. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the

- pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*, 12, 1413–23.
17. Laidlaw, T. M., Mullol, J., Woessner, K. M., Amin, N. & Mannent, L. P. 2021. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9, 1133–41.
 18. Pelaia, C., Paoletti, G., Puggioni, F., Racca, F., Pelaia, G., Canonica, G. W. & Heffler, E. 2019. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*, 10, 1514.
 19. Tal-Singer, R., Willard, K. S., Luttmann, M. A., Sprankle, M., Reynolds, J., Muerza Santos, I., Jaffee, H., Vichiendilokkul, A., Jacomelli, C., Novak, Š., Gascon Moreno, V. & Wise, R. A. 2025. Disease Impact and Perception of Biologics in Adults with Type 2 Inflammation Respiratory Disease: International Survey Results. *Patient Prefer Adherence*, 19, 1159–70.
 20. T Preib, M., Tacon, C., Devine-Mulligan, A. & Thomas, N. 2026. Patients with Asthma Prefer 6-Monthly Biologic Dosing Compared with Other More Frequent Biologic Dosing Schemes. American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting.
 21. Kwiatek, J., Alfonso-Cristancho, R., Wang, J., Howarth, P., Karsanji, U., Hwee, J., Zhao, F., Smith, G., Geason, R. & Deb, A. 2025. Low Adherence to Current Biologic Therapies in Asthma: Insights From a Retrospective Cohort Analysis of Claims Data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155, AB439.
 22. Kwiatek, J., Deb, A., Germain, G., Mahendran, M., Gravelle, P., Hilts, A., Ripley, S. & Laliberté, F. 2025. Real-World Persistence to Biologic Therapies and Its Impact on Outcomes in Patients With Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211, A7147–A.
 23. Liao, B., Liu, J. X., Li, Z. Y., Zhen, Z., Cao, P. P., Yao, Y., Long, X. B., Wang, H., Wang, Y. & Schleimer, R. 2018. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy*, 73, 1459–69.
 24. Pantuzza, L. L., Ceccato, M. d. G. B., Silveira, M. R., Junqueira, L. M. R. & Reis, A. M. M. 2017. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 1475–89.
 25. Kohli, P., Naik, A. N., Harruff, E. E., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J. & Soler, Z. M. 2017. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 127, 309–20.
 26. Schleimer, R. P. 2017. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual review of pathology*, 12, 331–57.

27. Rowan, N. R., Soler, Z. M., Storck, K. A., Othieno, F., Ganjaei, K. G., Smith, T. L. & Schlosser, R. J. 2019. Impaired eating-related quality of life in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9, 240–7.
28. Orlandi, R. R., Kingdom, T. T., Smith, T. L., Bleier, B., DeConde, A., Luong, A. U., Poetker, D. M., Soler, Z., Welch, K. C., Wise, S. K., Adappa, N., Alt, J. A., Anselmo-Lima, W. T., Bachert, C., Baroody, F. M., Batra, P. S., Bernal-Sprekelsen, M., Beswick, D., Bhattacharyya, N., Chandra, R. K., Chang, E. H., Chiu, A., Chowdhury, N., Citardi, M. J., Cohen, N. A., Conley, D. B., DelGaudio, J., Desrosiers, M., Douglas, R., Eloy, J. A., Fokkens, W. J., Gray, S. T., Gudis, D. A., Hamilos, D. L., Han, J. K., Harvey, R., Hellings, P., Holbrook, E. H., Hopkins, C., Hwang, P., Javer, A. R., Jiang, R. S., Kennedy, D., Kern, R., Laidlaw, T., Lal, D., Lane, A., Lee, H. M., Lee, J. T., Levy, J. M., Lin, S. Y., Lund, V., McMains, K. C., Metson, R., Mullol, J., Naclerio, R., Oakley, G., Otori, N., Palmer, J. N., Parikh, S. R., Passali, D., Patel, Z., Peters, A., Philpott, C., Psaltis, A. J., Ramakrishnan, V. R., Ramanathan, M., Jr., Roh, H. J., Rudmik, L., Sacks, R., Schlosser, R. J., Sedaghat, A. R., Senior, B. A., Sindwani, R., Smith, K., Snidvongs, K., Stewart, M., Suh, J. D., Tan, B. K., Turner, J. H., van Drunen, C. M., Voegels, R., Wang, Y., Woodworth, B. A., Wormald, P. J., Wright, E. D., Yan, C., Zhang, L. & Zhou, B. 2021. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*, 11, 213–739.
29. Takabayashi, T. & Schleimer, R. P. 2020. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145, 740–50.
30. del Toro, E., Hardin, F. & Portela, J. 2025. Nasal Polyps. *StatPearls [Internet]*.
31. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-309.
33. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. 217095, A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (depemokimab in CHrOnic Rhinosinusitis) (Clinical Study Report).
34. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. 218079, A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimab in CHrOnic Rhinosinusitis) (Clinical Study Report).
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.
36. Gevaert, P., De Craemer, J., Bachert, C., Blauwblomme, M., Chaker, A., Cingi, C., Hellings, P. W., Hopkins, C., Hox, V., Fokkens, W. J., Klimek, L., Lund, V., Mösges, R., Mullol, J., Pfaar, O., Scadding, G., Tomazic, P. V., Van Zele, T., Vlamincx, S.,

- Wagenmann, M., Toppila-Salmi, S. & Alobid, I. 2023. European Academy of Allergy and Clinical Immunology position paper on endoscopic scoring of nasal polyposis. *Allergy*, 78, 912–22.
37. Fokkens, W. J., Viskens, A. S., Backer, V., Conti, D., De Corso, E., Gevaert, P., Scadding, G. K., Wagemann, M., Bernal-Sprekelsen, M., Chaker, A., Heffler, E., Han, J. K., Van Staeyen, E., Hopkins, C., Mullol, J., Peters, A., Reitsma, S., Senior, B. A. & Hellings, P. W. 2023. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*, 61, 194–202.
38. Cook, A. J., Roberts, D. A., Henderson, M. D., Van Winkle, L. C., Chastain, D. C. & Hamill-Ruth, R. J. 2004. Electronic pain questionnaires: a randomized, crossover comparison with paper questionnaires for chronic pain assessment. *Pain*, 110, 310–7.
39. Hollen, P. J., Gralla, R. J., Stewart, J. A., Meharchand, J. M., Wierzbicki, R. & Leighl, N. 2013. Can a computerized format replace a paper form in PRO and HRQL evaluation? Psychometric testing of the computer-assisted LCSS instrument (eLCSS-QL). *Support Care Cancer*, 21, 165–72.
40. Jamison, R. N., Gracely, R. H., Raymond, S. A., Levine, J. G., Marino, B., Herrmann, T. J., Daly, M., Fram, D. & Katz, N. P. 2002. Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *Pain*, 99, 341–7.
41. Reips, U.-D. & Funke, F. 2008. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behav Res Methods*, 40, 699–704.
42. Zhao, L., Yu, K. N., Tan, J. L., Zhang, H. L., Jin, P., Zi, X. X., Tu, Y. Y., Li, T., Zhou, X. M., Shi, L. & Wang, D. Y. 2020. Severity of Rhinosinusitis: Comparison Between Visual Analog Scale Given by Patients and Otorhinolaryngologists. *Am J Rhinol Allergy*, 34, 734–41.
43. Fokkens, W. J., De Corso, E., Backer, V., Bernal-Sprekelsen, M., Bjermer, L., von Buchwald, C., Chaker, A., Diamant, Z., Gevaert, P., Han, J., Hopkins, C., Hox, V., Klimek, L., Lund, V. J., Lee, S., Luong, A., Mullol, J., Peters, A., Pfaar, O., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Scadding, G. K., Sedaghat, A. R., Viskens, A. S., Wagenmann, M. & Hellings, P. W. 2024. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology*, 62, 287–98.
44. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2023. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry.
45. Sedaghat, A. R., Derbarseghian, A., Yu, V. T., Alsayed, A., Bitner, B. F., Yeom, B., Liu, D. T., Schneider, S., Adams, S. M., Houssein, F. A., Walters, Z. A., Tripathi, S., Walker, V. L., Singerman, K. W., Meier, J. C., Kim, R., Kuan, E. C., Alsaleh, S. & Phillips, K. M. 2024. Patient perspectives on recall period and response options in patient-reported outcome measures for chronic rhinosinusitis symptomatology: An international multi-centered study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 14, 898–908.

46. Keeley, T., Gaw, N., Ahmed, W., Alfonso-Cristancho, R., Sousa, A. R., Forde, K., Sharp, R., Whyman, S. & Gater, A. 2024. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) symptom verbal response scales: content validity testing for use in adults with CRSwNP. *Journal of patient-reported outcomes*, 8, 152.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)- Vom 14. Mai 2020.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen - Vom 19. Mai 2022.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) - Vom 19. Mai 2022.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) - Vom 17.08.2023.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) - Vom 6. Juli 2023.
52. Weber, R. K. 2015. Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. *Laryngorhinootologie*, 94, S64–S142.
53. Bhattacharyya, N. 2010. Ambulatory sinus and nasal surgery in the United States: demographics and perioperative outcomes. *The Laryngoscope*, 120, 635–8.
54. Chu, C. T., Lebowitz, R. A. & Jacobs, J. B. 1997. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*, 11, 287–91.
55. Liu, D. T., Phillips, K. M., Speth, M. M., Besser, G., Mueller, C. A. & Sedaghat, A. R. Exploring possibilities for shortening the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using item response theory. International Forum of Allergy & Rhinology, 2022. Wiley Online Library, 191–9.

56. Husain, Q., Hoehle, L., Phillips, K., Caradonna, D. S., Gray, S. T. & Sedaghat, A. R. 2020. The 22-item sinonasal outcome test as a tool for the assessment of quality of life and symptom control in allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*, 34, 209–16.
57. Hopkins, C., Gillett, S., Slack, R., Lund, V. & Browne, J. 2009. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology*, 34, 447–54.
58. Bulut, O. C., Lippert, B. M., Riedel, F., Plath, M. & Hohenberger, R. 2024. Quality of Life Improvement in Concurrent Septorhinoplasty and Endoscopic Sinus Surgery. *The Laryngoscope*, 134, 1239–45.
59. Han, J. K., Bachert, C., Fokkens, W., Desrosiers, M., Wagenmann, M., Lee, S. E., Smith, S. G., Martin, N., Mayer, B. & Yancey, S. W. 2021. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9, 1141–53.
60. Browne, J. P., Hopkins, C., Slack, R., Topham, J., Reeves, B., Lund, V., Brown, P., Copley, L. & van der Meulen, J. 2006. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *The Laryngoscope*, 116, 297–302.
61. Morley, A. & Sharp, H. 2006. A review of sinonasal outcome scoring systems—which is best? *Clinical otolaryngology*, 31.
62. Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473–83.
63. Ware Jr, J. E. 2000. SF-36 health survey update. *Spine*, 25, 3130–9.
64. Svedbo Engström, M., Leksell, J., Johansson, U.-B., Borg, S., Palaszewski, B., Franzén, S., Gudbjörnsdóttir, S. & Eeg-Olofsson, K. 2019. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes—a nationwide cross-sectional study. *Health and quality of life outcomes*, 17, 1–11.
65. Siroux, V., Boudier, A., Anto, J. M., Cazzoletti, L., Accordini, S., Alonso, J., Cerveri, I., Corsico, A., Gulsvik, A. & Jarvis, D. 2008. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy*, 63, 547–54.
66. AboAbat, A., Qannam, H., Bjorner, J. B. & Al-Tannir, M. 2020. Psychometric validation of a Saudi Arabian version of the sf-36v2 health survey and norm data for Saudi Arabia. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 4, 1–16.
67. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4, 353–65.
68. Reilly & Reilly Associates 2021. Reilly Associates, WPAI Scoring. http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.

69. Ciconelli, R. M., Soárez, P. C. d., Kowalski, C. C. G. & Ferraz, M. B. 2006. The Brazilian Portuguese version of the work productivity and activity impairment: general health (WPAI-GH) questionnaire. *São Paulo Medical Journal*, 124, 325–32.
70. Yaras, A., Maher, S. M., Bayliss, M. S., Lovley, A., Cappelleri, J. C. & DiBonaventura, M. D. 2018. Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2, 1–12.
71. Wang, J. L., Lesage, A., Schmitz, N. & Drapeau, A. 2008. The relationship between work stress and mental disorders in men and women: findings from a population-based study. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 62, 42–7.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) - Vom 15. Mai 2025
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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) Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)) - Vom 19. Dezember 2024.
74. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2025. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
75. Gevaert, P., Desrosiers, M., Cornet, M., Mullol, J., De Corso, E., Keles Turel, N., Maspero, J., Fujieda, S., Zhang, L., Sousa, A. R., Woods, S. J., Davis, A. M., Schalkwijk, S., Edwards, D., Ranganathan, P., Follows, R., Marshall, C., Han, J. K., Anchor & investigators, A.-t. 2025. Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials. *Lancet*, 405, 911–26.
76. ClinicalTrials.gov (CT) 2022. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-1). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274750>.
77. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2022. A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) –

- ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis).
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005037-16/DE>.
78. ClinicalTrials.gov (CT) 2022. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-2) (ANCHOR-2). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05281523>.
79. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2022. A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis).
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005055-36/IT>.
80. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Final Analysis Output ANCHOR ISS Pool Study Population.
81. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. AMNOG-konforme Zusatzanalysen der Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2.

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 ²⁵] – 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

²⁵ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.01.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Depemokimab[tiab] OR GSK3511294[tiab] OR EXDENSUR[tiab]	18

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.01.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Internal filter "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Depemokimab:ti,ab,kw OR GSK3511294:ti,ab,kw OR EXDENSUR:ti,ab,kw	52

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	52
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

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 Dokuments 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

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	12.01.2026
Suchstrategie	Intervention: Depemokimab OR GSK3511294 OR EXDENSUR Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.01.2026
Suchstrategie	Depemokimab OR GSK3511294 OR EXDENSUR
Treffer	8

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en

Datum der Suche	12.01.2026
Suchstrategie	Contain any of these terms: Depemokimab, GSK3511294, EXDENSUR
Treffer	6

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

Nicht zutreffend.

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.	Eintrag	Bewertung
ct.gov		
1	A Randomised Double-blind (Sponsor Open), Placebo Controlled, Single Ascending Dose, First Time in Human Study in Participants With Mild to Moderate Asthma to Assess Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK3511294 Administered Subcutaneously, 2017	A1
2	A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants With Severe Uncontrolled Asthma With an Eosinophilic Phenotype, 2021	A1
3	A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants With Severe Uncontrolled Asthma With an Eosinophilic Phenotype, 2021	A1
4	An Open-label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two Dose Levels of GSK3511294 Administered Subcutaneously in Chinese Healthy Participants, 2021	A1
5	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 Compared With Mepolizumab or Benralizumab, 2021	A1
6	A Multi-centre, Single Arm, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of GSK3511294 (Depemokimab) in Adult and Adolescent Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype From Studies 206713 or 213744, 2022	A1
7	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients With Chronic	eingeschlossen

Nr.	Eintrag	Bewertung
	Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	
8	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	eingeschlossen
9	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered With a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants, 2022	A1
10	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults With Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2022	A1
11	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, 2022	A1
12	A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Depemokimab In Adult Participants With COPD With Type 2 Inflammation, 2025	A1
13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adult Participants With COPD With Type 2 Inflammation, 2025	A1
14	The IMAGINE Study: A Phase 3b Open Label, Single Arm Study to Assess the Effect of Depemokimab on Airway Structure and Function in Asthma With Type 2 Inflammation Characterized by an Eosinophilic Phenotype Utilizing Quantitative High-resolution CT and Bronchoscopic Airway Sampling in a Sub Study, 2025	A1
15	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Early Depemokimab Initiation as add-on Treatment in COPD Patients With Type 2 Inflammation, 2025	A1
EUCTR		
1	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	eingeschlossen
2	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 compared with mepolizumab or benralizumab, 2021	A1
3	A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, 2021	A1
4	A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult	A1

Nr.	Eintrag	Bewertung
	and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, 2021	
5	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (depemokimab in CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	eingeschlossen
6	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744, 2022	A1
7	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults with Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2022	A1
8	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, 2022	A1
CTIS		
1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults with Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2023	A1
2	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, 2023	A1
3	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, 2023	A1
4	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744, 2023	A1
5	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of the efficacy and safety of depemokimab in adult participants with COPD with Type 2 inflammation, 2024	A1
6	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of the efficacy and safety of depemokimab in adult participants with COPD with Type 2 inflammation, 2024	A1

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 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.1.2 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 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ANCHOR-1 (217095)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose Sekundäre Ziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 in Bezug auf Symptomwerte für Rhinorrhoe (laufende Nase) und Geruchsverlust • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 in Bezug auf den Lund Mackay-Computertomographie-Score • Bewertung der Auswirkungen auf die QoL von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC vor Woche 26 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose Weitere Ziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei individuellen Symptomen nasaler Polypen • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei kombinierten Symptom-Endpunkten • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC auf die HRQoL Sicherheitsziel: • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit der Diagnose CRSwNP Pharmakokinetik und Pharmakodynamik • Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC bei Patienten mit der Diagnose CRSwNP
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Die ANCHOR-1-Studie war eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudie von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC bei Erwachsenen mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	CRSwNP. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC alle 26 Wochen als zusätzliche Erhaltungstherapie an Patienten mit CRSwNP über einen 52-wöchigen Behandlungszeitraum zu bewerten. Die Studie umfasste eine 4-wöchige Run-In-Phase, gefolgt von einer Randomisierung, anschließend eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Follow-up-Phase. Die Gesamtdauer der Studie (Behandlungs- und Follow-up-Phase) betrug etwa 56 Wochen. Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperation stratifiziert. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert, wobei sie 100 mg Depemokimab s.c. oder Placebo erhielten (beide zusätzlich zu SoC) für insgesamt 2 Dosen (im Abstand von 26 Wochen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 5 Amendments am ursprünglichen Protokoll. Amendment 1 (09. Februar 2022): • Um ein Einschlusskriterium hinzuzufügen, das von den Patienten (außer in Japan) verlangt, mindestens 8 Wochen vor dem Screening täglich INCS zu verwenden. • Um zwei Ausschlusskriterien für Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung oder einer medizinischen Vorgeschichte eines Nasenhöhletumors oder einer fungalen Rhinosinusitis hinzuzufügen. • Um Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Rasse, Region und Baseline-Bluteosinophilen-Kategorie) für die ko-primären Endpunkte hinzuzufügen. Amendment 2 (26. Oktober 2022): • Um die Anforderungen zur Erfüllung der Randomisierungskriterien vor dem CT-Scan genauer zu erläutern. • Um die Anforderungen an hochsensible Schwangerschaftstests bei der Randomisierung genauer zu erläutern. • Um die Definition schwerer Symptome von nasalen Polypen genauer zu erläutern. • Um die erforderliche Auswaschzeit für nicht-Biologika Prüfpräparate vor dem Screening genauer zu erläutern. • Um festzulegen, welche Elektrokardiogramm (EKG)-Bewertungen als Basiswert für die korrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Formel (QTcF) verwendet werden sollten und um korrigierten QT-Zeit (QTc)-Abbruchkriterien zu bewerten. Amendment 3 (18. Oktober 2023): • Um die Anzahl der Patienten auf etwa 200 zu reduzieren, die Pharmakokinetik (PK)-Proben in Woche 52 bereitstellen müssen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		- Um eine optionale Nasenbiopsie-Probenentnahme in Woche 52 hinzuzufügen. - Um die statistische Testhierarchie zu aktualisieren. - Um die asthma-bezogenen Endpunkte zu den gepoolten Analysen zu verschieben. - Um die Definition des Nasenpolypen-Operationsendpunkts in der statistischen Hierarchie der gepoolten Analyse von 'tatsächlich' zu 'erforderlich' zu ändern. Amendment 4 (12. März 2024): - Um den gepoolten Analyseendpunkt der Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (tatsächliche Durchführung der Operation und nicht nur auf der Warteliste, im Folgenden: tatsächlich) von 'Weitere' zu 'Sekundär' zu ändern, um Rückmeldungen der FDA zu adressieren. - Um zusätzliche Teilnehmeranalyse-Sets hinzuzufügen und bestehende Analyse-Sets zu aktualisieren, um Daten von Standorten auszuschließen, die von Medipharma, einer japanischen Site Management Organization (SMO), verwaltet wurden, als Reaktion auf die Bestätigung von GCP-Verstößen durch das Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in mehreren Studien mit Medipharma. Amendment 5 (26. Juni 2024): - Um die primäre und sekundäre Estimand-Strategie zu aktualisieren, um die Einführung von Medikamenten zu berücksichtigen, die den Krankheitsverlauf von CRSwNP als interkurrentes Ereignis mit einer zusammengesetzten Strategie in Übereinstimmung mit den US FDA-Leitlinien beeinflussen können. - Um die Definition von nicht-kontinuierlichen Endpunkten zu erweitern, um sich auf das Vorhandensein oder Fehlen von Intercurrent Event (ICE) zu beziehen, die mit einer zusammengesetzten Strategie im Einklang mit dem Estimand-Rahmen behandelt wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Alter: 18 Jahre und älter, zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung CRSwNP/ECRS Diagnose: - Endoskopischer bilateraler NPS von mindestens 5 von maximal 8 (mit einem Mindestwert von 2 in jeder Nasenhöhle), bewertet durch den Prüfer - Patienten mussten mindestens eine der folgenden Bedingungen bei Visite 1 erfüllt haben: - Frühere Nasenpolypenoperation; - In den letzten zwei Jahren mindestens drei aufeinanderfolgende Tage SCS zur Behandlung von nasalen Polypen eingenommen haben;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		• Medizinisch ungeeignet oder intolerant gegenüber SCS 4. Die Patienten (mit Ausnahme derjenigen in Japan) mussten mindestens 8 Wochen unmittelbar vor dem Screening täglich mit INCS behandelt worden sein (einschließlich intranasaler Flüssigsteroidwäsche/-dusche) 5. Patienten mit schweren Symptomen von nasalen Polypen, definiert als Symptome einer verstopften Nase/Verstopfung/Obstruktion mit mittlerem oder schwerem Schweregrad und Geruchsverlust oder Rhinorrhoe (laufende Nase), basierend auf der klinischen Beurteilung durch den Prüfarzt 6. Vorliegen von Symptomen einer CRS, beschrieben durch mindestens zwei verschiedene Symptome, die mindestens 12 Wochen vor Visite 1 aufgetreten waren, wobei eines der Symptome entweder Nasenblockade/-obstruktion/-verstopfung oder Nasenausfluss (anteriör/posteriör Nasenausfluss) gewesen sein musste, plus • Gesichtsschmerzen/-druck und/oder • Verminderung oder Verlust des Geruchssinns Geschlecht: 7. Männliche oder geeignete weibliche Patienten: • Eine weibliche Patientin war berechtigt, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nicht schwanger war oder stillte und eine der folgenden Bedingungen zutraf: ○ Nicht gebärfähige Frau (woman of non-childbearing potential; WONCBP) oder ○ Gebärfähige Frau (woman of childbearing potential; WOCBP) und verwendete eine Verhütungsmethode, die hochwirksam war, mit einer Versagensrate von < 1 %, seit mindestens 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention bis mindestens 30 Wochen nach der letzten verabreichten Dosis der Studienintervention • Eine WOCBP musste einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest beim Screening Visite 1 und einen negativen hochsensitiven Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention gehabt haben • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch WOCBP sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Patienten an klinischen Studien übereingestimmt haben • Der Prüfer sollte das Potenzial für das Versagen der Verhütungsmethode (z. B. Nichteinhaltung, kürzlich eingeleitet in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention) bewertet haben • Der Prüfer war verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsgeschichte und der kürzlichen sexuellen Aktivität, um das Risiko der Einschluss einer Frau mit einer frühzeitig unentdeckten Schwangerschaft zu verringern Einwilligungserklärung:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		8. Fähig, eine unterschriebene Einwilligungserklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen umfasste, die im Formular zur Einwilligungserklärung (Informed Consent Form; ICF) und in diesem Protokoll aufgeführt waren • Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann berechtigt, an dieser Studie teilzunehmen, wenn er entweder Mitglied oder Begünstigter einer Kategorie der Sozialversicherung war. Ausschlusskriterien: Begleiterkrankungen/Medizinische Anamnese: 1. Aufgrund des medizinischen Interviews, der körperlichen Untersuchung oder der Screening-Untersuchung hielt der verantwortliche Arzt den Patienten für ungeeignet für die Studie 2. Mukoviszidose 3. Antrochoanale Polypen 4. Tumor der Nasenhöhle (bösartig oder gutartig) 5. Fungale Rhinosinusitis 6. Schwere Septumdeviation, die ein Nasenloch okkludiert und eine vollständige Bewertung der Nasenpolypen in beiden Nasenlöchern verhinderte 7. Patienten, die eine sino-nasale oder Sinusoperation hatten, die die laterale Wandstruktur der Nase veränderte und die Bewertung der NPS unmöglich machte 8. Akute Sinusitis oder obere Atemwegsinfektion (URTI) beim Screening oder in den 2 Wochen vor dem Screening 9. Anhaltende Rhinitis medicamentosa (Rebound- oder chemisch induzierte Rhinitis) 10. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening eine Asthmaexazerbation hatten, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte 11. Patienten, die sich innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 einer intranasalen und/oder Nasennebenhöhlenoperation (z. B. Polypektomie, Ballondilatation oder Einsetzen eines Nasenstents) unterzogen hatten; Eine Nasenbiopsie vor Visite 1 zu diagnostischen Zwecken war ausgenommen 12. Patienten, bei denen eine Nasenpolypenoperation nach Meinung des Prüfers kontraindiziert war 13. Eosinophile Erkrankungen: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie hyper-eosinophile Syndrome, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (ehemals bekannt als Churg-Strauss-Syndrom) oder eosinophile Ösophagitis 14. Parasitäre Infektion: Patienten mit einer bekannten, bestehenden parasitären Infestation innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 15. Immunodefizienz: Eine bekannte Immunodefizienz (z. B. humanes Immunodefizienzvirus – HIV), die nicht auf die Einnahme von Kortikosteroiden (CSs) zur Therapie von Asthma zurückzuführen ist 16. Malignität: Eine aktuelle bösartige Erkrankung oder eine vorhergegangene Krebserkrankung in Remission, innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (Patienten, die ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		lokalisiertes Karzinom der Haut hatten, das zur Heilung chirurgisch entfernt wurde, werden nicht ausgeschlossen). 17. Lebererkrankung: - Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2 x Upper Limit of Normal (ULN) - Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 x ULN war akzeptabel, wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin < 35 % betrug) - Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Beurteilung durch den Prüfers, definiert durch das Vorhandensein einer Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, persistierender Gelbsucht Anmerkung: Stabile nicht-zirrhose chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische stabile Hepatitis B oder C) waren akzeptabel, wenn der Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllte 18. Andere gleichzeitige medizinische Bedingungen: Patienten mit bekannten, bestehenden, klinisch signifikanten kardiovaskulären, endokrinen, autoimmunen, metabolischen, neurologischen, renalen, gastrointestinalen, hepatischen, hämatologischen oder anderen systemischen Anomalien, die mit der Standardbehandlung nicht kontrolliert werden können 19. Vaskulitis: Patienten mit aktueller Diagnose einer Vaskulitis. Patienten mit hohem klinischen Verdacht auf Vaskulitis beim Screening werden untersucht, und eine aktuelle Vaskulitis musste vor der Einschreibung ausgeschlossen werden 20. Hypersensitivität: Patienten mit Allergie/Intoleranz gegenüber den Hilfsstoffen von Depemokimab, einem monoklonalen Antikörper oder Biologikum 21. COVID-19: Patienten, die nach der medizinischen Beurteilung des Prüfers wahrscheinlich eine aktive COVID-19-Infektion haben, sollen ausgeschlossen werden. Patienten mit bekannten COVID-19-positiven Kontakten innerhalb der letzten 14 Tage sollen für mindestens 14 Tage nach der Exposition ausgeschlossen werden, während der die Patienten symptomfrei blieben sollten. Meldungen über Geruchs-/Geschmackskomplifikationen durch COVID-19 mussten als Ausschlusskriterium verwendet werden. 22. Patienten, die in den letzten 3 Jahren aufgrund beruflicher Exposition oder vorheriger Teilnahme an Forschungsstudien einer ionisierenden Strahlung von mehr als 10 mSv über Hintergrundstrahlung ausgesetzt waren. Anmerkung: Klinisch gerechtfertigte, therapeutische oder diagnostische Expositionen waren nicht in dieser kumulativen Berechnung enthalten Vorherige/Begleitende Klinische Studienerfahrung: 23. Frühere Teilnahme: Hat zuvor an einer Studie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab teilgenommen und innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 eine Studienintervention (einschließlich Placebo) erhalten. 24. Prüfpräparate (Biologika oder Nicht-Biologika): Patienten, die derzeit an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten, oder Patienten, die innerhalb der angegebenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		Auswaschzeit vor Visite 1 eine Behandlung mit einem Prüfpräparat erhalten hatten (dies umfasst auch Prüfformulierungen von vermarkteten Produkten). Vorherige/Begleitende Therapie: 25. Monoklonale Antikörper (mAbs), die IL-5/5R anvisieren: Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 Mepolizumab (Nucala), Reslizumab (Cinqair/Cinquaero) oder Benralizumab (Fasenra) erhalten hatten 26. Andere mAbs zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP: Patienten, die innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 Omalizumab (Xolair) oder Dupilumab (Dupixent) erhalten hatten 27. Andere mAbs, die nicht zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP verwendet werden: Patienten, die innerhalb von 5 Halbwertszeiten von Visite 1 einen mAb erhalten hatten (mit Ausnahme von mAbs zur Behandlung von COVID-19, die zugelassen waren, sofern sie nicht experimentell waren). Schwangerschaft: 28. Frauen, die schwanger waren oder stillen oder planen, während der Studie schwanger zu werden Andere Krankheiten/Anomalien: 29. Patienten, für die als unwahrscheinlich angesehen wurde, die Dauer der Studienzeit zu überstehen, oder der eine schnell fortschreitende Krankheit oder eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung (z. B. Krebs) hatten. Darüber hinaus sollten keine Patienten mit einer anderen Erkrankung (z. B. neurologische Erkrankung), die die Atemfunktion wahrscheinlich beeinträchtigt hätte, in die Studie aufgenommen werden Diagnostische Bewertungen: 30. EKG-Bewertung: QTcF ≥ 450 ms oder QTcF ≥ 480 ms für Patienten mit Bundle Branch Block gemessen im zentralen 12-Kanal-EKG bei Screening-Visite 1. Drogen oder Alkoholmissbrauch: 31. Eine bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening (Visite 1), die nach Meinung des Prüfers die Durchführung der Studienverfahren behindert hätte. Adhärenz: 32. Patienten, die nachweislich nicht adhärent zu ihrer Controller-Medikation sind und/oder nicht in der Lage sind ärztliche Empfehlungen zu befolgen. Zugehörigkeit zum Prüfzentrum: 33. War ein Prüfer, Subprüfer, Studienkoordinator, Mitarbeiter eines teilnehmenden Prüfers oder Studienzentrums oder ein unmittelbares Familienmitglied der vorgenannten Personen, das an dieser Studie beteiligt war. Unfähigkeit zu lesen: 34. Nach Einschätzung des Prüfers jeder Patient, der nicht lesen kann und/oder nicht in der Lage wäre, einen Fragebogen auszufüllen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von GlaxoSmithKline Research & Development Limited gesponsert und wurde an 82 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zu SoC eine der folgenden Studieninterventionen: • Depemokimab 100 mg s.c. • Placebo s.c. Sowohl Depemokimab als auch das Placebo wurden alle 26 Wochen einmal verabreicht (Woche 0 und Woche 26)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Ko-primäre Endpunkte: • Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 52 (zentral bestimmt) • Veränderung des mittleren Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 Sekundäre Endpunkte: • Veränderung des mittleren Symptom-Scores für „Rhinorrhoe“ (laufende Nase) (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung des mittleren Symptom-Scores für „Geruchsverlust“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung im Vergleich zu Baseline im Lund Mackay CT-Score in Woche 52 • Veränderung der SNOT-22-Gesamtscore in Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des mittleren Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 21 bis Woche 24 • Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 26 Weitere Endpunkte: • Veränderung des mittleren „Gesamteindruck der Symptome“ Scores (VAS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Erreichen einer Abnahme des NPS um einen Punkt oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenpolypenoperation (tatsächlich durchgeführt) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Veränderung des mittleren Score für „Gesichtsschmerzen“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des mittleren Scores für „Schleim im Rachen“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der mittleren Symptome für nasale Polypen im Vergleich zu Baseline (Kombination von VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“ [laufende Nase],

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		„Geruchsverlust“ und „Schleim im Rachen“) von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung der mittleren CRS-Symptome und des kombinierten Scores für „Gesichtsschmerzen“ (Kombination der VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“ [laufende Nase], „Geruchsverlust“ und „Gesichtsschmerzen“) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Erreichen einer signifikanten Abnahme der mittleren individuellen Symptom-VRS und der kombinierten VRS im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52, ohne dass zuvor eine Nasenoperation (tatsächlich) oder krankheitsmodulierende Medikation gegen CRSwNP durchgeführt wurde • Erreichen einer Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um 8,9 Punkte oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenoperation (tatsächlich) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Erreichen einer Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um 28 Einheiten oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenoperation (tatsächlich) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Veränderung des SF-36 MCS-Scores, des PCS-Scores und der 8 Domänen in Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der WPAI-GH-Ergebnisse in Woche 52 im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte: • Inzidenz von UE/SUE • Veränderung der Vitalparameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Körpertemperatur) zu bestimmten Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen im Vergleich zu Baseline • Veränderung der EKG-Werte zu bestimmten Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Laborparameter (einschließlich hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter) und hepatobiliärer Laboranomalien zu bestimmten Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline während des Zeitraums von 52 Wochen • Inzidenz von Immunogenität, gemessen am Vorhandensein von Anti-Drug antibodies (ADA) und neutralisierenden Antikörpern (NAb) gegen Depemokimab Pharmakokinetik und Pharmakodynamik • Depemokimab-Plasmakonzentration zu gemessenen Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		Verhältnis zum Ausgangswert der absoluten Eosinophilen-Zahl im Blut zu gemessenen Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen in der geplanten Analyse
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für die ANCHOR-1-Studie basierte auf den ko-primären Wirksamkeitsendpunkten des endoskopischen Gesamt-NPS in Woche 52 und des VRS-Durchschnittswerts für „Nasale Obstruktion“ in Woche 49 bis Woche 52. Es war geplant, etwa 250 Patienten im Verhältnis 1:1 zu randomisieren, mit 125 Patienten pro Gruppe, so dass bis zu 5 % der randomisierten Patienten nicht auswertbar sein konnten und ein Minimum von 118 auswertbaren Patienten pro Gruppe für die Analyse der primären und sekundären Endpunkte gewährleistet war. Für den ko-primären Endpunkt des endoskopischen Gesamt-NPS in Woche 52 hatte die Studie eine Aussagekraft von > 99 %, um einen echten Populationsunterschied von 1,10 zwischen Depemokimab und Placebo zu erkennen, wobei eine Standardabweichung von 1,665 und ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5 % angenommen wurden, wobei der kleinste zu beobachtende Effekt, der zu einem statistisch signifikanten Unterschied führen konnte, -0,42 betrug. Für den ko-primären Endpunkt des mittleren VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“ in den Wochen 49 bis 52 hatte die Studie ebenfalls eine Aussagekraft von > 99 %, um einen echten Populationsunterschied von -0,70 zwischen Depemokimab und Placebo zu erkennen, wobei eine Standardabweichung von 0,84 und ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5 % angenommen wurden, wobei der kleinste zu beobachtende Effekt, der zu einem statistisch signifikanten Unterschied führen konnte, -0,21 betrug. Die Gesamt-Power für beide ko-primären Endpunkte betrug >99 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse der Daten geplant oder durchgeführt. Ein Patient konnte die Studienintervention jederzeit auf eigenen Wunsch oder nach Ermessen des Prüfers abbrechen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG. generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 1:1 (Depemokimab: Placebo) Stratifizierungsfaktoren:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperationen stratifiziert. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe eines IRT. Sobald einem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, konnte diese keinem anderen Patienten der Studie erneut zugewiesen werden.
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 wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde mithilfe der GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG erstellt. Die Patienten wurden gemäß der Randomisierungsliste einer Studienbehandlung zugeteilt.
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) Die Patienten waren verblindet. b) Das medizinische Personal war verblindet. c) Der klinischen Prüfer waren verblindet. Depemokimab und Placebo wurden aus PFS verabreicht, die in ihrem Aussehen identisch waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus wurden Daten zu IL-5-Spiegeln und hämatologische Daten von Patienten nach der Randomisierung erst nach der Entblindung der Studie an das Zentrum oder das zentrale Studienteam gemeldet, um die Verblindung zu wahren. Für Notfälle war die Randomisierungssoftware RAMOS NG mit entblindenden Funktionen programmiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ähnlichkeit der Interventionen in der Studie wurde durch die Verwendung von PFS für sowohl Depemokimab als auch Placebo gewährleistet, die in ihrem Aussehen identisch waren und auf die gleiche Weise verabreicht wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperationen stratifiziert. Diese Variable wurde als Kovariate in die statistischen Modelle aufgenommen. Primäre Zielkriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
		Die ko-primären Endpunkte waren die Veränderung vom Baseline im totalen NPS nach 52 Wochen und die Veränderung vom Baseline im mittleren Score „Nasale Obstruktion“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52. Ein MMRM wurde für die Analyse verwendet, wobei Kovariaten wie Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, vorangegangene Operationen wegen nasalen Polypen, Visite und Interaktionsterm für Studienvisite nach Baseline und Studienvisite nach Behandlungsgruppe einbezogen wurden. Es wurde davon ausgegangen, dass fehlende Daten zufällig (Missing at random, MAR) fehlen. Für jede Visite/jeden vierwöchigen Zeitraum werden für die ko-primären Endpunkte zusammenfassende Statistiken pro Behandlungsgruppe erstellt. Sekundäre Zielkriterien: Die sekundären Endpunkte umfassten Veränderungen vom Baselinewert in den Symptomwerten für „Rhinorrhoe“ und „Geruchsverlust“ (VRS), den Lund Mackay CT-Score und den SNOT-22-Gesamtwert nach 52 Wochen. Die Analysen folgten der gleichen Methodik wie die ko-primären Endpunkte, wobei für den Lund Mackay CT-Score ein Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modell angewendet wurde, das Kovariaten wie Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region und vorangegangene Operationen wegen nasaler Polypen einbezog. Die Prüfung der sekundären Endpunkte wurde hierarchisch durchgeführt, abhängig davon, dass für die ko-primären Endpunkte statistische Signifikanz erreicht wurde. Fehlende Daten wurden ähnlich wie bei den primären Endpunkten behandelt, und grafische Überprüfungen stellten sicher, dass die Modellannahmen eingehalten wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die ko-primären Endpunkte und den pharmakodynamischen Endpunkt durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Behandlungseffekte in vordefinierten Kategorien zu bewerten, darunter Alter, Geschlecht, Region, Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen, Eosinophilen-Ausgangskategorie und Patienten mit Asthma. Die Subgruppenanalysen wurden auf die gleiche Weise analysiert wie die ko-primären Endpunktanalysen, jedoch um zusätzliche Kovariaten angepasst. Das statistische Modell umfasste zusätzliche Kovariaten, wie z. B. Interaktionsterme für Untergruppen, Subgruppen nach Behandlung und Interaktionsterme für Subgruppen nach Visite, wobei der Interaktionsterm auf einem Signifikanzniveau von 10 % getestet wurde. Wenn Subgruppenkategorien weniger als 20 Patienten enthielten, wurden die Analysen entweder verfeinert oder durch deskriptive Zusammenfassungen ersetzt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse sicherzustellen und die Auswirkungen verschiedener Annahmen über fehlende Daten zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-1 (217095)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientenpopulation: N = 276 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 275 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 271 Depemokimab a) n = 143 b) n = 143 c) n = 143 Placebo a) n = 133 b) n = 132 c) n = 128
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 276 Patienten randomisiert, von denen 271 Patienten in die FAS-Population aufgenommen wurden. Von den fünf Patienten, die aus dem FAS ausgeschlossen wurden, wurden vier Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen ausgeschlossen, und ein Patient erhielt keine Studienintervention und wurde daher nicht in die FAS-Population aufgenommen. Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendet haben: Depemokimab-Gruppe n= 13 Placebo-Gruppe n = 10 Die häufigsten Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung waren mangelnde Wirksamkeit und der Rücktritt durch die Patienten selbst.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierung der Studie: 22. April 2022 (erster Patient erste Visite) Abschluss der Studie: 27. August 2024 (letzter Patienten, letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert.
a: nach CONSORT 2010.		

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

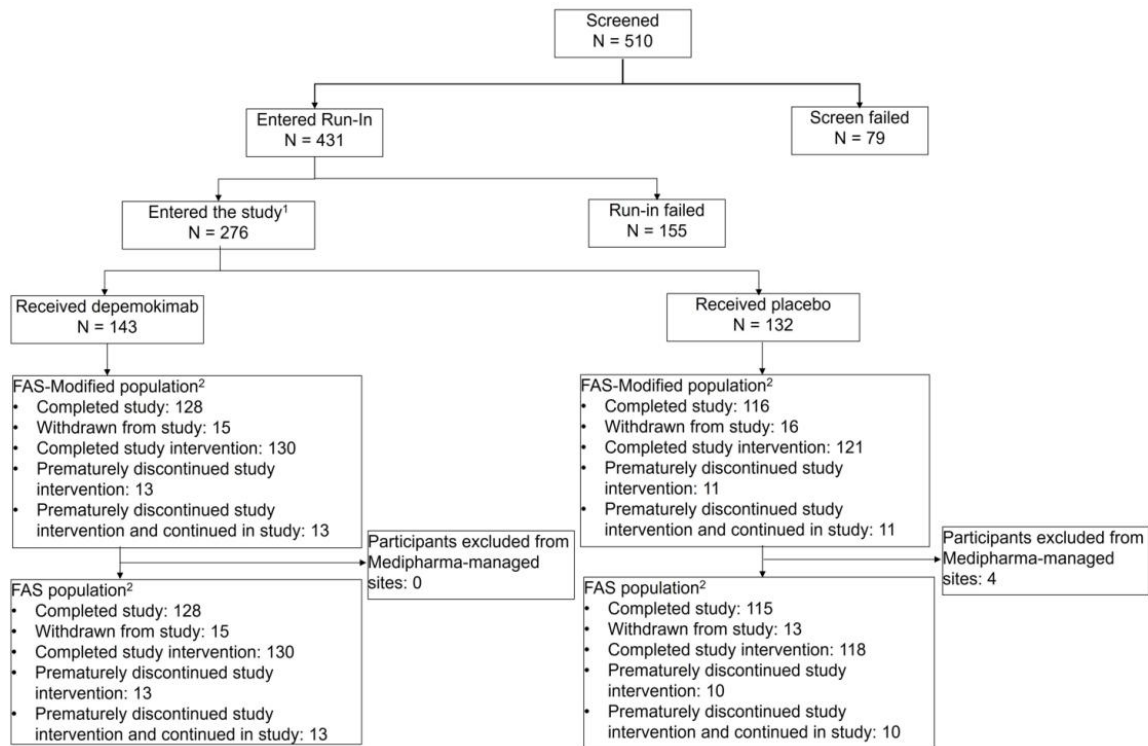


Abbildung 4-32: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ANCHOR-1 (217095)

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ANCHOR-2 (218079)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose Sekundäre Ziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 in Bezug auf Symptomwerte für „Rhinorrhoe“ (laufende Nase) und „Geruchsverlust“. • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 in Bezug auf den Lund Mackay CT-Score. • Bewertung der Auswirkungen auf die QoL von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Woche 52 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose. • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC vor Woche 26 bei Patienten mit einer CRSwNP-Diagnose. Weitere Ziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei individuellen NP-Symptomen • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei kombinierten Symptom-Endpunkten • Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC auf die QoL Sicherheitsziel: • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Depemokimab 100 mg s.c + SoC alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit der Diagnose CRSwNP Pharmakokinetik und Pharmakodynamik • Zur Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Depemokimab 100 mg s.c + SoC bei Patienten mit der Diagnose CRSwNP
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die ANCHOR-2-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studie von Depemokimab 100 mg + SoC bei Erwachsenen mit CRSwNP. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab 100 mg s.c. + SoC alle 26 Wochen als zusätzliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		Erhaltungstherapie an Patienten mit CRSwNP über einen 52-wöchigen Behandlungszeitraum zu bewerten. Die Studie umfasste eine 4-wöchige Run-In-Phase, gefolgt von einer Randomisierung in eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Follow-up-Phase. Die Gesamtdauer der Studie (Behandlungs- und Follow-up-Phase) betrug etwa 56 Wochen. Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperation stratifiziert. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert, wobei sie 100 mg Depemokimab s.c. oder Placebo erhielten (beide zusätzlich zu SoC) für insgesamt 2 Dosen (im Abstand von 26 Wochen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 5 Amendments am ursprünglichen Protokoll. Amendment 1 (09. Februar 2022): • Um ein Einschlusskriterium hinzuzufügen, das von den Patienten (außer in Japan) verlangt, mindestens 8 Wochen vor dem Screening täglich INCS zu verwenden. • Um zwei Ausschlusskriterien für Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung oder einer medizinischen Vorgeschichte eines Nasenhöhletumors oder einer fungalen Rhinosinusitis hinzuzufügen. • Um Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Rasse, Region und Baseline-Bluteosinophilen-Kategorie) für die ko-primären Endpunkte hinzuzufügen. Amendment 2 (26. Oktober 2022): • Um die Anforderungen zur Erfüllung der Randomisierungskriterien vor dem CT-Scan genauer zu erläutern. • Um die Anforderungen für hochsensible Schwangerschaftstests bei der Randomisierung genauer zu erläutern. • Um die Definition schwerer NP-Symptome genauer zu erläutern. • Um den erforderlichen Auswaschzeitraum für nicht-biologische Prüfpräparate vor dem Screening genauer zu erläutern. • Um festzulegen, welche EKG-Bewertungen als Basiswert für QTcF verwendet werden sollten und um QTc-Abbruchkriterien zu bewerten. Amendment 3 (17. Oktober 2023): • Um die Anzahl der Patienten auf etwa 200 zu reduzieren, die PK-Proben in Woche 52 bereitstellen müssen. • Um eine optionale Nasenbiopsie-Probenentnahme in Woche 52 hinzuzufügen. • Um die statistische Testhierarchie zu aktualisieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		- Um die asthma-bezogenen Endpunkte zu den gepoolten Analysen zu verschieben. - Um die Definition des Nasenpolypen-Operationsendpunkts in der statistischen Hierarchie der gepoolten Analyse von 'tatsächlich' zu 'erforderlich' zu ändern. Amendment 4 (12. März 2024): - Um den gepoolten Analyseendpunkt der Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (tatsächlich) von 'Andere' zu 'Sekundär' zu ändern, um Rückmeldungen der FDA zu adressieren. - Um zusätzliche Teilnehmeranalyse-Sets hinzuzufügen und bestehende Analyse-Sets zu aktualisieren, um Daten von Standorten auszuschließen, die von Medipharma, einer japanischen SMO, verwaltet wurden, als Reaktion auf die Bestätigung von GCP-Verstößen durch das MHLW in mehreren Studien mit Medipharma. Amendment 5 (26. Juni 2024): - Um die primäre und sekundäre Estimand-Strategie zu aktualisieren, um die Einführung von Medikamenten zu berücksichtigen, die den Krankheitsverlauf von CRSwNP als interkurrent Ereignis mit einer zusammengesetzten Strategie in Übereinstimmung mit den US FDA-Leitlinien beeinflussen können. - Um die Definition von nicht-kontinuierlichen Endpunkten zu erweitern, um sich auf das Vorhandensein oder Fehlen von ICEs zu beziehen, die mit einer zusammengesetzten Strategie im Einklang mit dem Estimand-Rahmen behandelt wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Alter: 18 Jahre und älter, zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung CRSwNP/ECRS Diagnose: - Endoskopischen bilateralen NPS von mindestens 5 von maximal 8 (mit einem Mindestwert von 2 in jeder Nasenhöhle), bewertet durch den Prüfer - Patienten mussten mindestens eine der folgenden Bedingungen bei Visite 1 erfüllt haben: - Frühere Nasenpolypenoperation ; - In den letzten 2 Jahren mindestens drei aufeinanderfolgende Tage SCS zur Behandlung von nasalen Polypen eingenommen haben; - Medizinisch ungeeignet oder intolerant gegenüber systemischen Kortikosteroiden - Patienten mit schweren Symptomen von nasalen Polypen, definiert als Symptome einer verstopften Nase/Verstopfung/Obstruktion mit mittlerem oder schwerem Schweregrad (VRS-Score von 2 oder 3) und Geruchsverlust oder Rhinorrhoe (laufende Nase)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		5. Vorliegen von Symptomen einer chronischen Rhinosinusitis, beschrieben durch mindestens zwei verschiedene Symptome, die mindestens 12 Wochen vor Visite 1 aufgetreten waren, wobei eines der Symptome entweder Nasenblockade/-obstruktion/-verstopfung oder Nasenausfluss (anteriöer/posteriöer Nasenausfluss) gewesen sein musste, plus • Gesichtsschmerzen/-druck und/oder • Verminderung oder Verlust des Geruchssinns Geschlecht: 6. Männliche oder geeignete weibliche Patienten: • Eine weibliche Patientin war berechtigt, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nicht schwanger war oder stillt und eine der folgenden Bedingungen zutraf: ○ Nicht gebärfähige Frau (WONCBP) oder ○ Gebärfähige Frau (WOCBP) und verwendete eine Verhütungsmethode, die hochwirksam war, mit einer Versagensrate von < 1 %, seit mindestens 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention bis mindestens 30 Wochen nach der letzten verabreichten Dosis der Studienintervention • Eine WOCBP musste einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest beim Screening Visite 1 und einen negativen hochsensitiven Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention gehabt haben • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch WOCBP sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Patienten an klinischen Studien übereingestimmt haben • Der Prüfer sollte das Potenzial für das Versagen der Verhütungsmethode (z. B. Nichteinhaltung, kürzlich eingeleitet in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention) bewertet haben • Der Prüfer war verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsgeschichte und der kürzlichen sexuellen Aktivität, um das Risiko der Einschluss einer Frau mit einer frühzeitig unentdeckten Schwangerschaft zu verringern Einwilligungserklärung: 7. Fähig, eine unterschriebene Einwilligungserklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen umfasste, die im ICF und in diesem Protokoll aufgeführt waren • Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann berechtigt, an dieser Studie teilzunehmen, wenn er entweder Mitglied oder Begünstigter einer Kategorie der Sozialversicherung war. Ausschlusskriterien: Begleiterkrankungen/Medizinische Anamnese: 1. Aufgrund des medizinischen Interviews, der körperlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		Untersuchung oder der Screening-Untersuchung hielt der verantwortliche Arzt den Patienten für ungeeignet für die Studie 2. Mukoviszidose 3. Antrochoanale Polypen 4. Schwere Septumdeviation, die ein Nasenloch okkludiert und eine vollständige Bewertung der Nasenpolypen in beiden Nasenlöchern verhinderte 5. Patienten, die eine sino-nasale oder Sinusoperation hatten, die die laterale Wandstruktur der Nase veränderte und die Bewertung der NPS unmöglich machte 6. Akute Sinusitis oder URTI beim Screening oder in den 2 Wochen vor dem Screening 7. Anhaltende Rhinitis medicamentosa (Rebound- oder chemisch induzierte Rhinitis) 8. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening eine Asthmaexazerbation hatten, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte 9. Patienten, die sich innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 einer intranasalen und/oder Nasennebenhöhlenoperation (z. B. Polypektomie, Ballondilatation oder Einsetzen eines Nasenstents) unterzogen hatten; Eine Nasenbiopsie vor Visite 1 zu diagnostischen Zwecken war ausgenommen 10. Patienten, bei denen eine Nasenpolypenoperation nach Meinung des Prüfers kontraindiziert war 11. Eosinophile Erkrankungen: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führten könnten, wie hyper-eosinophile Syndrome, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) EGPA (ehemals bekannt als Churg-Strauss-Syndrom) oder eosinophile Ösophagitis 12. Parasitäre Infektion: Patienten mit einer bekannten, bestehenden parasitären Infestation innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 13. Immunodefizienz: Eine bekannte Immunodefizienz (z. B. HIV), die nicht auf die Einnahme von CS zur Therapie von Asthma zurückzuführen ist 14. Malignität: Eine aktuelle bösartige Erkrankung oder eine vorhergegangene Krebserkrankung in Remission, innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (Patienten, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut hatten, das zur Heilung chirurgisch entfernt wurde, werden nicht ausgeschlossen). 15. Lebererkrankung: • ALT > 2 x ULN • Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 x ULN war akzeptabel, wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin < 35 % betrug) • Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Beurteilung durch den Prüfers, definiert durch das Vorhandensein einer Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, persistierender Gelbsucht Anmerkung: Stabile nicht-zirrhatische chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische stabile Hepatitis B oder C) waren akzeptabel, wenn der Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		ansonsten die Einschlusskriterien erfüllte 16. Andere gleichzeitige medizinische Bedingungen: Patienten mit bekannten, bestehenden, klinisch signifikanten kardiovaskulären, endokrinen, autoimmunen, metabolischen, neurologischen, renalen, gastrointestinalen, hepatischen, hämatologischen oder anderen systemischen Anomalien, die mit der Standardbehandlung nicht kontrolliert werden können 17. Vaskulitis: Patienten mit aktueller Diagnose einer Vaskulitis. Patienten mit hohem klinischen Verdacht auf Vaskulitis beim Screening werden untersucht, und eine aktuelle Vaskulitis musste vor der Einschreibung ausgeschlossen werden 18. Hypersensitivität: Patienten mit Allergie/Intoleranz gegenüber den Hilfsstoffen von Depemokimab, einem monoklonalen Antikörper oder Biologikum 19. COVID-19: Patienten, die nach der medizinischen Beurteilung des Prüfers wahrscheinlich eine aktive COVID-19-Infektion haben, sollen ausgeschlossen werden. Patienten mit bekannten COVID-19-positiven Kontakten innerhalb der letzten 14 Tage sollen für mindestens 14 Tage nach der Exposition ausgeschlossen werden, während der die Patienten symptomfrei blieben sollten. Meldungen über Geruchs-/Geschmackskomplikationen durch COVID-19 mussten als Ausschlusskriterium verwendet werden. 20. Patienten, die in den letzten 3 Jahren aufgrund beruflicher Exposition oder vorheriger Teilnahme an Forschungsstudien einer ionisierenden Strahlung von mehr als 10 mSv über Hintergrundstrahlung ausgesetzt waren. Anmerkung: Klinisch gerechtfertigte therapeutische oder diagnostische Expositionen waren nicht in dieser kumulativen Berechnung enthalten Vorherige/Begleitende Klinische Studienerfahrung: 21. Frühere Teilnahme: Hat zuvor an einer Studie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab teilgenommen und innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 eine Studienintervention (einschließlich Placebo) erhalten. 22. Prüfpräparate (Biologika oder Nicht-Biologika): Patienten, die derzeit an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten, oder Patienten, die innerhalb der angegebenen Auswaschzeit vor Visite 1 eine Behandlung mit einem Prüfpräparat erhalten hatten (dies umfasst auch Prüfformulierungen von vermarkteten Produkten). Vorherige/Begleitende Therapie: 23. mAb, die IL-5/5R anvisieren: Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 Mepolizumab (Nucala), Reslizumab (Cinqair/Cinquaero) oder Benralizumab (Fasenra) erhalten hatten 24. Andere mAb zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP: Patienten, die innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 Omalizumab (Xolair) oder Dupilumab (Dupixent) erhalten hatten 25. Andere mAb, die nicht zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP verwendet werden: Patienten, die innerhalb von 5 Halbwertszeiten von Visite 1 einen mAb erhalten hatten (mit Ausnahme von mAbs zur Behandlung von COVID-19, die zugelassen waren, sofern sie nicht experimentell waren).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		Schwangerschaft: 26. Frauen, die schwanger waren oder stillen oder planen, während der Studie schwanger zu werden Andere Krankheiten/Anomalien: 27. Patienten, für die als unwahrscheinlich angesehen wurde, die Dauer der Studienzeit zu überstehen, oder der eine schnell fortschreitende Krankheit oder eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung (z. B. Krebs) hatten. Darüber hinaus sollten keine Patienten mit einer anderen Erkrankung (z. B. neurologische Erkrankung), die die Atemfunktion wahrscheinlich beeinträchtigt hätte, in die Studie aufgenommen werden Diagnostische Bewertungen: 28. EKG-Bewertung: QTcF $\geq$ 450 ms oder QTcF $\geq$ 480 ms für Patienten mit Bundle Branch Block gemessen im zentralen 12-Kanal-EKG, bei Screening-Visite 1. Drogen oder Alkoholmissbrauch: 29. Eine bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening (Visite 1), die nach Meinung des Prüfers die Durchführung der Studienverfahren behindert hätte. Adhärenz: 30. Patienten, die nachweislich nicht adhärent zu ihrer Controller-Medikation sind und/oder nicht in der Lage sind ärztliche Empfehlungen zu befolgen. Zugehörigkeit zum Prüfzentrum: 31. War ein Prüfer, Subprüfer, Studienkoordinator, Mitarbeiter eines teilnehmenden Prüfers oder Studienzentrums oder ein unmittelbares Familienmitglied der vorgenannten Personen, das an dieser Studie beteiligt war. Unfähigkeit zu lesen: 32. Nach Einschätzung des Prüfers jeder Patient, der nicht lesen kann und/oder nicht in der Lage wäre, einen Fragebogen auszufüllen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von GlaxoSmithKline Research & Development Limited gesponsert und wurde an 74 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zu SoC eine der folgenden Studieninterventionen: • Depemokimab 100 mg s.c. • Placebo s.c. Sowohl Depemokimab als auch das Placebo wurden alle 26 Wochen einmal verabreicht (Woche 0 und Woche 26)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	Ko-primäre Endpunkte: • Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 52 (zentral abgelesen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Veränderung des mittleren Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 Sekundäre Endpunkte: • Veränderung des mittleren Scores für „Rhinorrhoe“ (laufende Nase) (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung des mittleren Scores für „Geruchsverlust“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung im Vergleich zu Baseline im Lund Mackay CT-Score in Woche 52 • Veränderung der SNOT-22-Gesamtscore in Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des mittleren Scores für „Nasale Obstruktion“ (VRS) im Vergleich zu Baseline von Woche 21 bis Woche 24 • Veränderung des endoskopischen Gesamt-NPS im Vergleich zu Baseline in Woche 26 Weitere Endpunkte: • Veränderung des mittleren „Gesamteindruck der Symptome“-Scores (VAS) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Erreichen einer Abnahme des NPS um einen Punkt oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenoperation (tatsächliche Durchführung der Operation und nicht nur auf der Warteliste, im Folgenden: tatsächlich) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Veränderung des mittleren Scores für „Gesichtsschmerzen“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des mittleren Scores für „Schleim im Rachen“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der mittleren Symptome von nasalen Polypen im Vergleich zu Baseline (Kombination von VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“ [laufende Nase], „Geruchsverlust“ und „Schleim im Rachen“) von Woche 49 bis Woche 52 • Veränderung der mittleren CRS-Symptome und des kombinierten Scores für „Gesichtsschmerzen“ (Kombination der VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“ [laufende Nase], „Geruchsverlust“ und „Gesichtsschmerzen“) im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52 • Erreichen einer signifikanten Abnahme der mittleren individuellen Symptom-VRS und der kombinierten VRS im Vergleich zu Baseline von Woche 49 bis Woche 52, ohne dass zuvor eine Nasenoperation (tatsächlich) oder krankheitsmodulierende Medikation gegen CRSwNP durchgeführt wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		• Erreichen einer Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um 8,9 Punkte oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenoperation (tatsächlich) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Erreichen einer Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um 28 Einheiten oder mehr im Vergleich zu Baseline in Woche 52, ohne sich zuvor einer Nasenoperation (tatsächlich) oder einer krankheitsmodulierenden Medikation für CRSwNP zu unterziehen • Veränderung des SF-36 MCS-Scores, des PCS-Scores und der 8 Domains in Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der WPAI-GH-Ergebnisse in Woche 52 im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte: • Inzidenz von UE/SUE • Veränderung der Vitalparameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Körpertemperatur) zu bestimmten Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen im Vergleich zu Baseline • Veränderung der EKG-Werte zu bestimmten Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Laborparameter (einschließlich hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter) und hepatobiliärer Laboranomalien zu bestimmten Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline während des Zeitraums von 52 Wochen • Inzidenz von Immunogenität, gemessen am Vorhandensein von ADA und NAb gegen Depemokimab Pharmakokinetik und Pharmakodynamik • Depemokimab-Plasmakonzentration zu gemessenen Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen. • Verhältnis zum Ausgangswert der absoluten Eosinophilen Zahl im Blut zu gemessenen Zeitpunkten während des Zeitraums von 52 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen in der geplanten Analyse
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für die ANCHOR-2-Studie basierte auf den ko-primären Wirksamkeitsendpunkten des endoskopischen Gesamt-NPS in Woche 52 und des VRS-Durchschnittswerts für „Nasale Obstruktion“ in Woche 49 bis Woche 52. Es war geplant, etwa 250 Patienten im Verhältnis 1:1 zu randomisieren, mit 125 Patienten pro Gruppe, so dass bis zu 5 % der randomisierten Patienten nicht auswertbar sein konnten und ein Minimum von 118 auswertbaren Patienten pro Gruppe für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		Analyse der primären und sekundären Endpunkte gewährleistet war. Für den ko-primären Endpunkt des endoskopischen Gesamt-NPS in Woche 52 hatte die Studie eine Aussagekraft von > 99 %, um einen echten Populationsunterschied von 1,10 zwischen Depemokimab und Placebo zu erkennen, wobei eine Standardabweichung von 1,665 und ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5 % angenommen wurden, wobei der kleinste zu beobachtende Effekt, der zu einem statistisch signifikanten Unterschied führen konnte, -0,42 betrug. Für den ko-primären Endpunkt des mittleren VRS-Scores für „Nasale Obstruktion“ in den Wochen 49 bis 52 hatte die Studie ebenfalls eine Aussagekraft von > 99 %, um einen echten Populationsunterschied von -0,70 zwischen Depemokimab und Placebo zu erkennen, wobei eine Standardabweichung von 0,84 und ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5 % angenommen wurde, wobei der kleinste zu beobachtende Effekt, der zu einem statistisch signifikanten Unterschied führen konnte, -0,21 betrug. Die Gesamt-Power für beide ko-primären Endpunkte betrug >99 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse der Daten geplant oder durchgeführt. Ein Patient konnte die Studienintervention jederzeit auf eigenen Wunsch oder nach Ermessen des Prüfers abbrechen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG. generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 1:1 (Depemokimab: Placebo) Stratifizierungsfaktoren: Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperation stratifiziert. Darüber hinaus wurden die Blöcke den Ländern zugewiesen, sodass Patienten aus verschiedenen Ländern gleichmäßig auf die Behandlungen verteilt wurden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe eines IRT. Sobald einem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, konnte diese keinem anderen Patienten der Studie erneut zugewiesen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
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 wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde mithilfe der GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG erstellt. Die Patienten wurden gemäß der Randomisierungsliste einer Studienbehandlung zugeteilt.
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) Die Patienten waren verblindet. b) Das medizinische Personal war verblindet. c) Der Untersucher war verblindet. Der RAMOS NG wird mit blindbrechenden Anweisungen programmiert. Depemokimab und Placebo wurden als PFS verabreicht, die in ihrem Aussehen identisch waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus wurden Daten zu IL-5-Spiegeln und hämatologische Daten von Patienten nach der Randomisierung, erst nach der Entblindung der Studie an das Zentrum oder das zentrale Studienteam gemeldet, um die Verblindung zu wahren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ähnlichkeit der Interventionen in der Studie wurde durch die Verwendung von PFS für sowohl Depemokimab als auch Placebo gewährleistet, die in ihrem Aussehen identisch waren und auf die gleiche Weise verabreicht wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Randomisierung wurde nach früheren Nasenpolypenoperationen stratifiziert. Diese Variable wurde als Kovariate in die statistischen Modelle aufgenommen. Primäre Zielkriterien: Die ko-primären Endpunkte waren die Veränderung vom Baselinewert im totalen endoskopischen NPS nach 52 Wochen und die Veränderung vom Baselinewert im mittleren Score für die „Nasale Obstruktion“ (VRS) von Woche 49 bis Woche 52. Ein MMRM wurde für die Analyse verwendet, wobei Kovariaten wie Behandlungsgruppe, Baseline, Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region, vorangegangene Operationen wegen Nasenpolypen, Studienvisite und Interaktionstermine für Studienvisite nach Baselinewert und Studienvisite nach Behandlungsgruppe einbezogen wurden. Es wird davon ausgegangen, dass fehlende Daten zufällig (MAR) fehlen. Für jede Visite/jeden vierwöchigen Zeitraum wurden für die ko-primären Endpunkte zusammenfassende Statistiken pro Behandlungsgruppe erstellt. Sekundäre Zielkriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
		Die sekundären Endpunkte umfassten Veränderungen vom Baselinewert in den Symptomwerten für „Rhinorrhoe“ und „Geruchsverlust“ (VRS), den Lund Mackay CT-Score und den SNOT-22-Gesamtwert nach 52 Wochen. Die Analysen folgten der gleichen Methodik wie die ko-primären Endpunkte, wobei für den Lund Mackay CT-Score ein ANCOVA-Modell angewendet wurde, das Kovariaten wie Behandlungsgruppe, Baselinewert, Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, Geographische Region und vorangegangene Operationen wegen NP einbezog. Die Prüfung der sekundären Endpunkte wurde hierarchisch durchgeführt, abhängig davon, dass für die ko-primären Endpunkte statistische Signifikanz erreicht wurde. Fehlende Daten wurden ähnlich wie bei den primären Endpunkten behandelt, und grafische Überprüfungen stellten sicher, dass die Modellannahmen eingehalten wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die ko-primären Endpunkte und den pharmakodynamischen Endpunkt durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Behandlungseffekte in vordefinierten Kategorien zu bewerten, darunter Alter, Geschlecht, Region, Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen, Eosinophilen-Ausgangskategorie und Patienten mit Asthma. Die Subgruppenanalysen wurden auf die gleiche Weise analysiert wie die ko-primären Endpunktanalysen, jedoch um zusätzliche Kovariaten angepasst. Das statistische Modell umfasste zusätzliche Kovariaten, wie z. B. Interaktionsterme für Untergruppen, Subgruppen nach Behandlung und Interaktionsterme für Subgruppen nach Visite, wobei der Interaktionsterm auf einem Signifikanzniveau von 10 % getestet wurde. Wenn Subgruppenkategorien weniger als 20 Patienten enthielten, wurden die Analysen entweder verfeinert oder durch deskriptive Zusammenfassungen ersetzt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse sicherzustellen und die Auswirkungen verschiedener Annahmen über fehlende Daten zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Randomisierte Patientenpopulation: N = 264 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 264 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 257 Depemokimab a) n = 132 b) n = 132 c) n = 129

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ANCHOR-2 (218079)
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo a) n = 132 b) n = 132 c) n = 128
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 264 Patienten randomisiert, von denen 257 Patienten in die FAS-Population aufgenommen wurden. Diese sieben Patienten wurden aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen aus der FAS-Population ausgeschlossen. Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendet haben: Depemokimab-Gruppe n= 8 Placebo-Gruppe n = 10 Die häufigsten Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung war der Rücktritt durch die Patienten selbst
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierung der Studie: 18. April 2022 (erster Patient erste Visite) Abschluss der Studie: 06. August 2024 (letzter Patient, letzter Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert.
a: nach CONSORT 2010.		

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

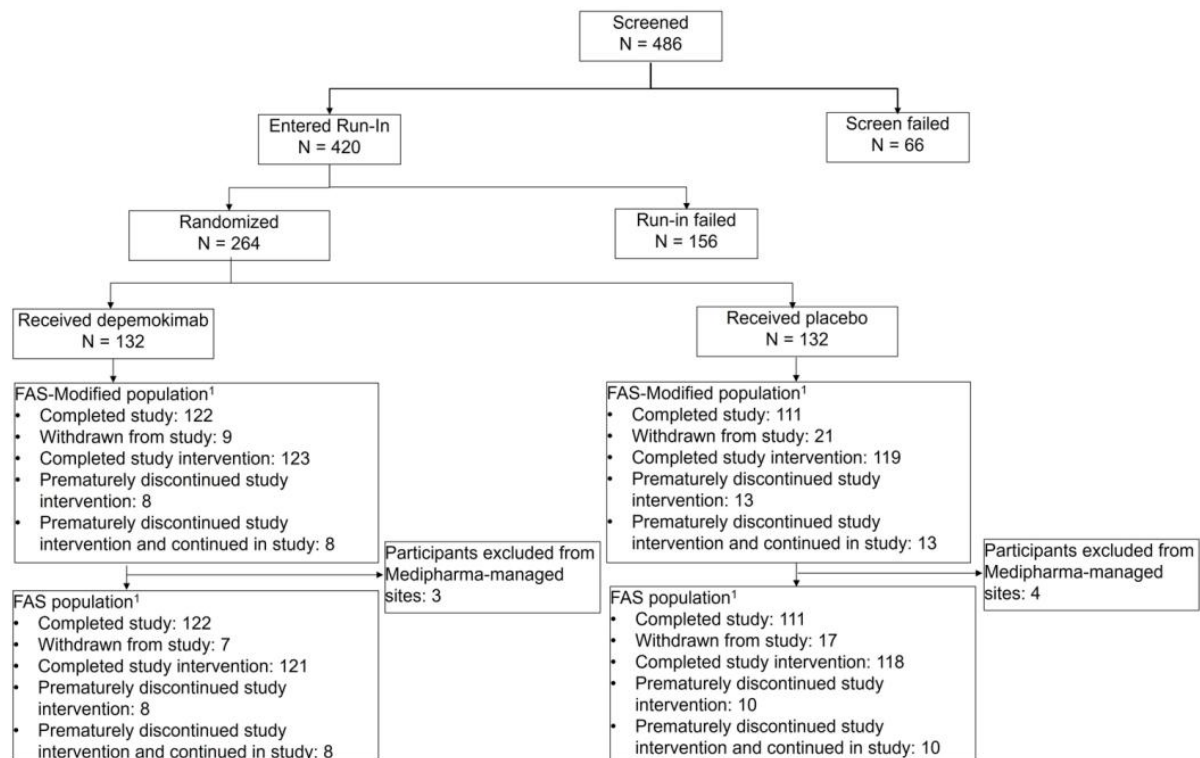


Abbildung 4-33: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ANCHOR-2 (218079)

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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ANCHOR-1 (217095)

Studie: ANCHOR-1 (217095)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Report 217095 Report Final</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	A
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Statistical Analysis Plan 217095 Amd 01</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	B
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Protocol 217095 Amd 05</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	C

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 ANCHOR-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie.
Quelle: A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet
Quelle: A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet
Quelle: A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANCHOR-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie. Die Patienten wurden gemäß des Randomisierungsplans der Studienintervention zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG generiert. Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer IRT. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzigen Patienten zugeordnet. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Gruppenzuordnung verdeckt war. Patienten, Prüfarzte sowie das Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Studie ANCHOR-1 und als niedrig eingestuft werden.

Quelle: A, B, C

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt:****Mortalität****Morbidität**

- Größe der Nasenpolypen (endoskopischer NP Score)
- Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS
- Notwendige Nasenpolypenoperationen
- SNOT-22

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2
- WPAI-GH

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANCHOR-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für die o. g. Endpunkte als niedrig eingestuft werden.

Quelle: A, B, C

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ANCHOR-2 (218079)

Studie: ANCHOR-2 (218079)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Report 218079 Report Final</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	A
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Statistical Analysis Plan 218079 Amd 01</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	B
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Protocol 218079 Amd 05</i> A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (Depemokimab in Chronic Rhinosinusitis)	C

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 ANCHOR-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie
Quelle: A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANCHOR-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie. Die Patienten wurden gemäß des Randomisierungsplans der Studienintervention zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RAMOS NG generiert. Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer IRT. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzigen Patienten zugeordnet. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Gruppenzuordnung verdeckt war. Patienten, Prüfarzte sowie das Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Studie ANCHOR-2 und als niedrig eingestuft werden.
Quelle: A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:****Mortalität****Morbidität**

- Größe der Nasenpolypen (endoskopischer NP Score)
- Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS
- Notwendige Nasenpolypenoperationen
- SNOT-22

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2
- WPAI-GH

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfer*innen und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet
Quelle: A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANCHOR-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie. Die Patienten, Prüfer*innen und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für die o. g. Endpunkte als niedrig eingestuft werden.
Quelle: A, B, C

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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:

Anhang 4-GB: Einzelstudienergebnisse und Verlaufswerte der Meta-Analyse

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.