



IQWiG-Berichte – Nr. 1347

**Mepolizumab  
(chronische Rhinosinusitis mit  
Nasenpolypen) –**

**Addendum zum Auftrag A21-150**

**Addendum**

Auftrag: A22-42  
Version: 1.0  
Stand: 28.04.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Addendum zum Auftrag A21-150

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

12.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-42

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Baumbach
- Katharina Hirsch
- Daniela Preukschat

**Schlagwörter**

Mepolizumab, Sinusitis, Nutzenbewertung, NCT03085797

**Keywords**

Mepolizumab, Sinusitis, Benefit Assessment, NCT03085797

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Relevanzeinschätzung der im Addendum betrachteten Endpunkte /         Auswertungen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Ergebnisse .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>9</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	9
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	12
<b>2.6 Zusammenfassung.....</b>	<b>12</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>14</b>
<b>Anhang A Ergänzende Darstellung der Endpunkte Nasenpolypen-Operation und     Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</b>	<b>15</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat.....	5
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	7
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat .....	10
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Mometasonfuroat.....	12
Tabelle 5: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	15
Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
INCS	intranasale Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MID	Minimal important Difference
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
VAS	Visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-150 (Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt. Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab wurde die randomisierte kontrollierte Studie SYNAPSE zum Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat mit Placebo + Mometasonfuroat eingeschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden Auswertungen aus der Studie SYNAPSE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] beauftragt:

- Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) (Responderanalysen zur 15 %-Schwelle sowie zur Minimal important Difference [MID] von 5 Punkten)
- Nasenpolypen-Operationen
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Frage 6 (Aktivitätsbeeinträchtigung)
- nachgereichte Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten ohne Ersetzung fehlender Werte unter Berücksichtigung der tatsächlich weitererhobenen Daten [3]

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Relevanzeinschätzung der im Addendum betrachteten Endpunkte / Auswertungen

#### **Ersetzungsstrategie bei Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität (erhoben über visuelle Analogskalen [VAS], dem 22-Item Sino-nasal Outcome Test [SNOT-22] und dem WPAI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den SF-36v2) lagen im Dossier des pU Auswertungen vor, bei denen Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation (zur Definition siehe Dossierbewertung A21-150) oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird, obgleich bei diesen Patientinnen und Patienten kein Therapieabbruch erfolgte und in den nachfolgenden Visiten weitere Daten erhoben wurden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen wurden in der Dossierbewertung A21-150 herangezogen. Es wurde jedoch beschrieben, dass unklar ist, wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken; statistisch signifikante Effekte waren deshalb in der Dossierbewertung nicht quantifizierbar.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für Endpunkte der Kategorien Morbidität (VAS, SNOT-22) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Auswertungen ohne die beschriebene Ersetzungsstrategie nachgereicht [3]. Diese Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung relevant, da Nasenpolypen-Operationen im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht das Ende aller Therapien darstellen, sondern Teil einer Therapiestrategie sind. So geben auch die Fachinformationen [4,5] kein Ende der Behandlung von Mepolizumab nach Operationen vor und es wird zudem in Studien untersucht, wie sich die Gabe von Mepolizumab auf das Blutungsrisiko und die postoperative Wundheilung auswirkt [6]. Daten zur Symptomatik und Lebensqualität nach Nasenpolypen-Operation sind somit patienten- und bewertungsrelevant. Anhand dieser Daten ist des Weiteren nun eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Endpunktebene möglich. Nachfolgend sind für die oben genannten Endpunkte die Ergebnisse ohne Ersetzung (Ersetzung der Werte der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation unterzogen haben) dargestellt, die entsprechenden Ergebnisse mit Ersetzung sind ergänzend dargestellt. Die Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Mepolizumab auf Endpunktebene erfolgt wo möglich auf Basis der Ergebnisse ohne Ersetzung.

#### **Morbidität**

##### ***WPAI Frage 6 (Aktivitätsbeeinträchtigung)***

Bei dem WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage [7]. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, auftragsgemäß wird die Einschränkung täglicher Aktivitäten (Frage 6) dargestellt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt für diesen Endpunkt stetige Auswertungen zu Woche 52 mit Ersetzung vor.

### ***Nasenpolypen-Operation***

In der Studie SYNAPSE war eine Nasenpolypen-Operation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Eine alleinige Erweiterung der Luftwege ohne Entfernung von Gewebe (z. B. Ballon-Sinuplastie) wurde damit in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Ob eine Nasenpolypen-Operation durchgeführt wurde, wurde zu jeder Visite abgefragt und dokumentiert. Maßnahmen, die am selben Tag stattfanden, wurden als 1 operativer Eingriff gewertet.

Wie in der Dossierbewertung A21-150 wird der Endpunkt Nasenpolypen-Operation nicht für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse des Endpunkts sind gemäß Auftrag des G-BA in Anhang A ergänzend dargestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen des SF-35v2)**

In seinem Dossier legte der pU für die gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen zum SF-36v2 vor. Für die Responderanalysen stellte der pU Ergebnisse für das Responsekriterium von 15 % dar, was einer Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte (körperlicher Summenscore [PCS]) bzw.  $\geq 9,6$  Punkte (psychischer Summenscore [MCS]) entspricht. Für die Ableitung des Zusatznutzens zog der pU Responderanalysen zur MID für eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte für beide Summenscores heran. Der pU ging dabei jedoch nicht auf die nötige Normierung der Skalenspannweite von 100 auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) ein, die die Voraussetzung für die Anwendung der Responsekriterien von 15 % bzw. der MID  $\geq 5$  ist. Aufgrund dieser Unklarheiten waren die Daten des SF-36v2 nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [8] stellte der pU nachvollziehbar klar, dass für die Auswertung die nötige Normierung der Skalenspannweite von 100 auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) erfolgte. Zudem hat der pU angegeben, dass die im Dossier dargestellten stetigen Auswertungen des SF-36v2 statt des PCS und MCS fälschlicherweise die Subskalen „physical functioning“ und „mental health“ beinhalteten. Für die Responderanalysen seien jedoch die Daten für den PCS und MCS verwendet worden. Die Auswertungen für das Responsekriterium von 15 % werden somit im vorliegenden Addendum für die Nutzenbewertung herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum SF-36v2 für das Responsekriterium von  $\geq 5$  Punkten (ohne Ersetzung) sind gemäß Auftrag des G-BA in Anhang A ergänzend dargestellt.

## **2.2 Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der nachgereichten und eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität (erhoben über VAS-Symptomskalen und SNOT-22) und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2, Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte [PCS] bzw.  $\geq 9,6$  Punkte [MCS]) als niedrig eingestuft.

Für die nachgereichten Auswertungen ohne Ersetzung (der Werte der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation unterzogen haben) liegen keine Angaben zu Rückläufen der Fragebogen nach Operation vor. Es bleibt somit unklar, ob und wenn ja zu welchem Anteil Patientinnen und Patienten, die eine Nasenpolypen-Operation erhielten (Interventionsarm 9 % vs. Placeboarm 23 %), im weiteren Verlauf die Studie abbrechen bzw. fehlende Angaben zu einzelnen Fragebogen aufwiesen. Auf Basis der Angaben zu Studienabbrüchen (ca. 7 %) und fehlenden Werten (ca. 3 %) bei Patientinnen und Patienten ohne Nasenpolypen-Operation wird für die Gesamtpopulation jedoch insgesamt von einem geringen Anteil ersetzter Werte ausgegangen, sodass kein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6) ist von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Grund hierfür ist der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten, primär in Folge einer Nasenpolypen-Operation (Interventionsarm 9 % vs. Placeboarm 23 %) vorgenommen.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Wie in der Dossierbewertung A21-150 beschrieben, ergeben sich für die Studie SYNAPSE Unsicherheiten bezüglich der Notwendigkeit einer Nasenpolypen-Operation zu Studienbeginn und der (Vor-)Behandlung von Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankungen, die insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit führen. Daher können auf Basis der in der Studie SYNAPSE gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **2.3 Ergebnisse**

Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat mit Placebo + Mometasonfuroat bei Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, zusammen. Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität, erhoben über VAS-Symptomskalen und SNOT-22, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) mit Ersetzungsstrategie (Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation oder einer Sinuplastie unterzogen haben, wird der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen) sind ergänzend dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SYNAPSE</b>					
<b>Morbidity</b>					
VAS Symptom-Gesamtscore (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	139 (67)	201	90 (45)	0,66 [0,55; 0,80] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	154 (75)	201	129 (64)	0,86 [0,75; 0,98] <sup>e</sup> ; 0,022
VAS nasale Obstruktion <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	140 (68)	201	93 (46)	0,68 [0,56; 0,82] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	155 (75)	201	132 (66)	0,87 [0,76; 0,99] <sup>e</sup> ; 0,037
VAS nasaler Ausfluss <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	140 (68)	201	93 (46)	0,68 [0,56; 0,82] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	155 (75)	201	132 (66)	0,87 [0,76; 0,99] <sup>e</sup> ; 0,037
VAS Schleim im Rachenraum <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	133 (65)	201	92 (46)	0,71 [0,58; 0,86] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	148 (72)	201	130 (65)	0,90 [0,78; 1,03] <sup>e</sup> ; 0,129
VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	126 (61)	201	87 (43)	0,71 [0,58; 0,87] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	141 (68)	201	119 (59)	0,86 [0,74; 1,00] <sup>e</sup> ; 0,054
VAS Verlust des Geruchssinns <sup>c</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	206	92 (45)	201	50 (25)	0,56 [0,40; 0,75] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	206	100 (49)	201	71 (35)	0,73 [0,57; 0,95] <sup>e</sup> ; 0,007
SNOT-22 Gesamtscore <sup>g</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	205	142 (69)	198	90 (45)	0,66 [0,54; 0,79] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	205	157 (77)	198	122 (62)	0,80 [0,69; 0,93] <sup>e</sup> ; 0,001

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>h</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	205	81 (40)	198	32 (16)	0,41 [0,27; 0,59] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	205	86 (42)	198	46 (23)	0,55 [0,39; 0,76] <sup>e</sup> ; < 0,001
psychischer Summenscore (MCS) <sup>i</sup>					
mit Ersetzung <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	205	59 (29)	198	27 (14)	0,47 [0,30; 0,72] <sup>e</sup> ; < 0,001
ohne Ersetzung <sup>f</sup>	205	62 (30)	198	41 (21)	0,68 [0,47; 0,99] <sup>e</sup> ; 0,030
<p>a. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um <math>\geq 1,5</math> Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (7 Tage vor Randomisierung) bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation oder einer Sinuplastie unterzogen haben, wird der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen.</p> <p>e. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>f. bezogen auf die in Fußnote d genannte Ersetzungsstrategie. Die Auswertung kann Ersetzungen fehlender Werte wegen anderer Gründe (z. B. Studienabbruch) beinhalten.</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung) bei einer Skalenspannweite von 0 bis 110. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung) bei einer normierten Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn (Randomisierung) bei einer normierten Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat			Placebo + Mometasonfuroat			Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>SYNAPSE</b>							
<b>Morbidity</b>							
Aktivitäts- beeinträchtigung <sup>c</sup> [%] <sup>d</sup>	k. A.	53,4 (28,0)	-33,1 (1,74)	k. A.	53,2 (29,1)	-25,3 (1,77)	-7,8 [-12,67; -2,93]; 0,002 SMD: -0,33 [-0,54; -0,12]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Behandlungsgruppe, WPAI zu Baseline, Region, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und WPAI zu Baseline und Visite und Behandlungsgruppe</p> <p>c. mit Ersetzung fehlender Werte; es wird davon ausgegangen, dass fehlende Werte analog zu dem Vorgehen des pU in Modul 4 A für die anderen Endpunkte der Kategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den schlechtesten, vorher beobachteten Wert der Patientin bzw. des Patienten ersetzt wurden, darunter zählen auch Werte nach Nasenpolypen-Operation.</p> <p>d. eine niedrigere Prozentzahl bedeutet weniger Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>							

## Morbidity

### *Nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Verlust des Geruchssinns*

Für die Endpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine VAS, zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

### *Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich*

Für die Endpunkte Schleim im Rachenraum und Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, jeweils erhoben über eine VAS, zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte nicht belegt.

### ***SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinuitis)***

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 16,5$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)***

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) zeigt sich in der stetigen Auswertung der Veränderung zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) werden für den körperlichen Summenscore Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte und für den psychischen Summenscore Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte herangezogen.

Es zeigt sich für den körperlichen und den psychischen Summenscore jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat.

## **2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die bewertungsrelevanten nachgereichten Ergebnisse legt der pU keine Subgruppenanalysen vor. Auch für die Auswertungen mit Ersetzung sowie zu Nebenwirkungen liegen für die in der Dossierbewertung A21-150 herangezogenen Auswertungen nach wie vor keine bzw. keine geeigneten Subgruppenanalysen vor.

In seiner Stellungnahme hat der pU weiterhin spezifiziert, welche Methodik er für die Durchführung von Subgruppenanalysen bei stetigen Endpunktoperationalisierungen wählt. Das Vorgehen des pU ist diesbezüglich sachgerecht. Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) ergibt sich keine relevante Effektmodifikation für die betrachteten Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Dossierbewertung A21-150 wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)**

Im Rahmen der Stellungnahme ordnet der pU den Endpunkt SNOT-22 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu. Der pU stützt seine Einschätzung auf die Arbeit von Toma und Hopkins [11], in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Rhinosinusitis unabhängig vom Vorhandensein von Nasenpolypen untersucht wurden. Aus der Arbeit geht nicht hervor, ob und wie viele Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen untersucht wurden. Da unklar ist, ob sich der Schwellenwert zu schwerer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen von solchen mit Nasenpolypen unterscheidet, liegen für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore daher weiterhin keine Informationen zu einem Schwellenwert vor, anhand dessen die Schwere der durch den SNOT-22 erhobenen Symptome zu Studienbeginn als schwerwiegend oder schwer eingeschätzt werden kann. Daher wird der Endpunkt SNOT-22 weiterhin in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Zur Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns) siehe A21-150.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
VAS nasale Obstruktion Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	75 % vs. 66 % RR: 0,87 [0,76; 0,99] <sup>c</sup> ; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
VAS nasaler Ausfluss Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	75 % vs. 66 % RR: 0,87 [0,76; 0,99] <sup>c</sup> ; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
VAS Schleim im Rachenraum Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	72 % vs. 65 % RR: 0,90 [0,78; 1,03] <sup>c</sup> ; p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Schmerz/ Druckgefühl im Gesichtsbereich Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	68 % vs. 59 % RR: 0,86 [0,74; 1,00] <sup>c</sup> ; p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Verlust des Geruchssinns Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	49 % vs. 35 % RR: 0,73 [0,57; 0,95] <sup>c</sup> ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
SNOT-22 Gesamtscore Verbesserung um $\geq 16,5$ Punkte	77 % vs. 62 % RR: 0,80 [0,69; 0,93] <sup>c</sup> ; p = 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit (WPAI Frage 6)	-33,1 vs. -25,3 MD: -7,8 [-12,67; -2,93]; p= 0,002 SMD: -0,33 [-0,54; -0,12] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS) Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte	42 % vs. 23 % RR: 0,55 [0,39; 0,76] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
psychischer Summenscore (MCS) Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte	30 % vs. 21 % RR: 0,68 [0,47; 0,99] <sup>c</sup> ; p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	6 % vs. 6 % RR: 0,90 [0,38; 2,04]; p = 0,831	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2 % vs. 2 % RR: 0,98 [0,22; 4,33]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>)</p> <p>c. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs <math>[-0,2; 0,2]</math>, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; <math>KI_o</math>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Mometasonfuroat

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VAS nasale Obstruktion, VAS nasaler Ausfluss, VAS Verlust des Geruchssinns: jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Summenscore (PCS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ psychischer Summenscore (MCS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul>	-
MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte, in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen von geringem Ausmaß, in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität von beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## 2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Mepolizumab aus der Dossierbewertung A21-150: Für Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Mepolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-150 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-150\\_mepolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf).
2. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/#dossier>.
3. GlaxoSmithKline. Nachreichung zur Stellungnahme von Mepolizumab; Studie SYNAPSE; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
4. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Xu Z, Zhang N, Huang Y et al. Is surgery for severe type 2 nasal polyps safe under the treatment with biologics? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.12.003>.
7. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365. <https://dx.doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.
8. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A21-150: Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
11. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016; 54(2): 129-133. <https://dx.doi.org/10.4193/Rhino15.072>.

## Anhang A Ergänzende Darstellung der Endpunkte Nasenpolypen-Operation und Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SYNAPSE</b>					
<b>Morbidität</b>					
Nasenpolypen-Operation	206	k. A. 18 (9)	201	k. A. 46 (23)	0,43 [0,25; 0,76]; 0,003  RR: 0,38 [0,23; 0,64]; < 0,001 <sup>b</sup>
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten geografische Region, endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) zu Studienbeginn, VAS nasale Obstruktion zu Studienbeginn, Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn log(e) und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, &gt;2).</p> <p>b. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SYNAPSE</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 <sup>c</sup>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>d</sup>	205	109 (53)	198	49 (25)	0,47 [0,33; 0,61] <sup>e</sup> ; < 0,001
psychischer Summenscore (MCS) <sup>f</sup>	205	81 (40)	198	54 (27)	0,69 [0,50; 0,95] <sup>e</sup> ; 0,010
<p>a. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])</p> <p>c. Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme um <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer normierten Skalenspannweite von 0 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>e. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme um <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer normierten Skalenspannweite von 0 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2</p>					