IQWiG-Berichte – Nr. 1349

Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) –

Addendum zum Auftrag A21-151

Addendum

Auftrag: A22-43
Version: 1.0
Stand: 05.05.2022

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Addendum zum Auftrag A21-151

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
12.04.2022

Interne Auftragsnummer
A22-43

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
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Mepolizumab, Churg-Strauss-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT02020889

Keywords

Mepolizumab, Churg-Strauss Syndrome, Benefit Assessment, NCT02020889

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abkürzungsverzeichnis ..... **v**
1 Hintergrund **1**
2 Darstellung der Studie MIRRA **2**
2.1 Übertragung auf Kinder und Jugendliche **3**
2.2 Studiendesign **3**
2.3 Studienergebnisse **4**
2.3.1 Verzerrungspotenzial 8
2.3.2 Ergebnisse 9
2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 15
2.4 Zusammenfassung **16**
3 Literatur **18**
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen **20**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 5
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 8
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 10
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 13
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 14
Tabelle 7: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 21
Tabelle 8: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 22
Tabelle 9: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum 23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal important Difference
OCS	orale Glukokortikoide
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relvatives Risiko
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
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 A21-151 (Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie MIRRA vor [2]. Diese wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe auch Abschnitt 2).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier [2] vorgelegten Daten der Studie MIRRA unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3] beauftragt.

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 Darstellung der Studie MIRRA

Nachfolgend wird auftragsgemäß die Studie MIRRA bewertet. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A21-151 [1] nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) gemäß Festlegung des G-BA [4] nicht umgesetzt ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin in Leitlinien genannt und im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet werden, wobei diese Immunsuppressiva für die Behandlung der EGPA nicht zugelassen sind. Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Therapieanpassung sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen kann. Die alleinige Anpassungsmöglichkeit von oralen Glukokortikoiden (OCS) in der Studie MIRRA stellt jedoch keine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs dar. Für eine Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre auch eine Anpassungsmöglichkeit der immunsuppressiven Therapie notwendig gewesen. Patientinnen und Patienten wurden in der Studie MIRRA jedoch bei Dosiseskalation einer bestehenden oder Initiierung einer neuen immunsuppressiven Therapie von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren ergaben sich keine wesentlichen neuen Aspekte, die dazu führen, die alleinige Anpassungsmöglichkeit der OCS in der Studie MIRRA als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen zu können. So wurde im Stellungnahmeverfahren grundsätzlich die Bedeutung / Präferenz einer Kombinationstherapie aus OCS und Immunsuppressiva im Anwendungsgebiet der EGPA unterstrichen. Zudem wurde zwar diskutiert, dass bei dem eosinophilen Phänotyp der EGPA die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus OCS und Immunsuppressiva im Vergleich zu dem vaskulitischen Phänotyp vermutlich geringer ist. Insgesamt bleibt jedoch weiterhin fraglich, ob der Einsatz bzw. die Anpassung von Immunsuppressiva zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie MIRRA angezeigt war [5]. Aus diesem Grund bleibt die bereits in der Dossierbewertung getroffene Einschätzung einer unzureichenden Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Über die oben genannten Punkte hinaus wurden in der Dossierbewertung A21-151 unter anderem auch die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen zum Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung (ja / nein) beschrieben, die darauf hindeuten, dass eine Therapie mit Immunsuppressiva möglicherweise Rezidiven vorgebeugt bzw. zur Remission geführt hätte (siehe Dossierbewertung A21-151 [1]). Diese Subgruppenanalysen liegen auch nach dem Stellungnahmeverfahren weiterhin nicht vollständig vor (Ergebnisse der einzelnen Subgruppen zur Remission nach European League Against Rheumatism(EULAR)-Definition [Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag] wurden nicht vorgelegt; hier lag eine statistisch signifikante Interaktion durch das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein] vor [Interaktion $p < 0,05$, basierend auf dem Odds Ratio [OR]]).

2.1 Übertragung auf Kinder und Jugendliche

Für die Ableitung des Zusatznutzens überträgt der pU die Ergebnisse der Studie MIRRA bei Erwachsenen auf Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst sind [6,7]. Für Kinder und Jugendliche liegen im Anwendungsgebiet EGPA weder RCTs noch andere Studien mit Mepolizumab vor. Zwar ist der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche zu übertragen, aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar. Jedoch ist die Studie MIRRA mit Erwachsenen nach wie vor nicht relevant für die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2), sodass keine Daten für eine Übertragung von Erwachsenen auf Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche vorliegen.

2.2 Studiendesign

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie MIRRA findet sich in der Dossierbewertung A21-151 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MIRRA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für die Studie MIRRA als niedrig eingestuft.

2.3 Studienergebnisse

In diesem Addendum werden für die Studie MIRRA folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Remission
  - Asthmasymptomatik (erhoben mittels Asthma Control Questionnaire[ACQ]-6)
  - sinunasale Symptomatik (erhoben mittels 22-Item Sino-nasal Outcome Test [SNOT-22]; Gesamtscore)
  - Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment [WPAI] Frage 6)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels Short Form 36-Item Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - gegebenenfalls spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) [2] weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie MIRRA Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität[a]	Remission[b]	Asthmasymptomatik (ACQ-6)	sinunasale Symptomatik (SNOT-22; Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs[c]	Abbruch wegen UEs[d]	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
MIRRA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja[e]	ja[e]	ja

a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
b. operationalisiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis (Prednisolon oder Prednison) ≤ 7,5 mg/Tag
c. ohne tödlich verlaufene Ereignisse
d. Abbruch der Therapie oder der Studie
e. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Anmerkungen zu Endpunkten

Remission

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zu jeweils zwei Definitionen der Remission vor: BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag (Definition des primären Endpunkts) sowie BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag (gemäß Empfehlungen der EULAR für die Durchführung klinischer Studien bei systemischer Vaskulitis [8] sowie dem Update zu Klassifikation und Management der EGPA [9]).

Der BVAS ist ein Instrument zur klinischen Bewertung der Krankheitsaktivität bei systemischer Vaskulitis, das von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome / Anzeichen enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind [10,11]. Die Bewertung mehrerer Items dieses Instruments erfolgt zwar auf Basis von Laborparametern oder bildgebenden Verfahren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind. Allerdings muss für die Remission ein BVAS = 0 vorliegen, d. h. es dürfen in keinem Item Zeichen einer Krankheitsaktivität

vorliegen, sodass in diesem Fall unerheblich ist, dass das Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität auch Laborparameter und bildgebende Verfahren umfasst.

Im vorliegenden Addendum wird die Definition gemäß EULAR dargestellt. Der Schwellenwert der täglichen OCS-Dosis in der Remissions-Definition des primären Endpunkts (4 mg) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet – auch bestätigt durch Aussagen im Stellungnahmeverfahren [5] – als schwer erreichbar und daher zu streng angesehen.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist gemäß EULAR innerhalb der ersten 6 Monate in Remission besonders hoch [8]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Addendum die Auswertung zum Anteil an Patientinnen und Patienten dargestellt, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission gemäß EULAR erreichen und bis zum Studienende (Woche 52, d. h. mindestens 28 Wochen) in Remission bleiben. Die weiteren vom pU verwendeten Operationalisierungen zum Endpunkt Remission zeigen konsistente Effekte.

Der BVAS = 0 (keine Krankheitsaktivität) innerhalb der ersten 24 Wochen bis zum Studienende (Woche 52) wird ergänzend dargestellt.

Rezidiv

Der Endpunkt Rezidiv ist in der Studie MIRRA definiert als Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite. Eine Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung ist charakterisiert durch: Vaskulitis (BVAS > 0) oder Asthmasymptome / -anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6-Score (im Vergleich mit der letzten Erhebung) oder nasale / Sinuserkrankung mit einer korrespondierenden Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik (im Vergleich mit der letzten Erhebung). Zusätzlich müssen eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen erfolgt sein: erhöhte Glukokortikoiddosis (einschließlich systemischer Glukokortikoide) auf > 4 mg/Tag oder erhöhte Dosis oder zusätzliche immunsuppressive Therapie oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der EGPA. Ein schweres Rezidiv ist definiert als jedes organgefährdendes oder lebensbedrohliches EGPA-induziertes Ereignis, BVAS ≥ 6 (mit mindestens 2 betroffenen Organsystemen), Asthmaexazerbation mit erforderlicher Hospitalisierung oder sinunasales Rezidiv mit erforderlicher Hospitalisierung.

Zu Studienbeginn lag der BVAS der Studienpopulation im Median bei 1. Dabei wiesen 46 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 29 % im Kontrollarm einen BVAS = 0 (keine Krankheitsaktivität) auf, in Remission gemäß der EULAR-Definition (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich 6 Patientinnen und Patienten, davon 2 im Kontrollarm. Daher wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Situation das Erreichen der Remission die primär relevante Auswertung darstellt. Zudem findet sich der Schwellenwert der täglichen OCS-Dosis in der Rezidiv-Definition (4 mg) der Studie MIRRA nicht in Leitlinien und wird entsprechend der Remissions-Definition des primären Endpunkts (siehe oben) als nicht ausreichend belegt eingeschätzt. Da die Remission gemäß

EULAR-Empfehlungen (siehe oben) in der vorliegenden Bewertung betrachtet wird, ist zudem bei Betrachtung eines Erhebungszeitpunkts eine Doppelzählung der Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen. Das heißt, dass einzelne Patientinnen und Patienten gleichzeitig als in Remission befindlich als auch rezidivierend eingestuft werden können. Der Endpunkt Rezidiv wird daher in Form der Jahresrate nur ergänzend dargestellt.

Asthmasymptomatik (ACQ-6)

Der ACQ-6 ist ein Instrument zur Erfassung der Asthmakontrolle bei Patientinnen und Patienten [12,13]. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit und / oder Schwere von 5 Symptomen (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Aktivitätseinschränkung, Kurzatmigkeit und Keuchen) innerhalb der vergangenen Woche erfasst. Dabei wird jede Frage auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung / Einschränkung) bis 6 (totale Beeinträchtigung / Einschränkung) beantwortet. Zusätzlich wird erfasst, wie viele Sprühstöße oder Inhalationen eines kurzwirksamen Bronchodilatators pro Tag innerhalb der letzten Woche erforderlich waren. Es wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 0 und 6 annehmen kann. Niedrigere Werte bedeuten eine schwächere Symptomatik.

In der Studie MIRRA basierte die Diagnose der EGPA aller Patientinnen und Patienten unter anderem auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma. Da Asthma insbesondere bei der eosinophilen Komponente der EGPA eines der Hauptsymptome ist und die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien in der Anamnese oder zu Studienbeginn Asthmasymptome aufweisen mussten, wird im vorliegenden Addendum dieser Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 0,9 Punkte (15%ige Verbesserung) dargestellt. Der pU gibt an, dass es sich um die Verbesserung zu Woche 49–52 handelt. Es ist allerdings unklar, wann eine Patientin oder ein Patient als Responder gewertet wurde, d. h., ob eine dauerhafte Verbesserung im Zeitraum Woche 49–52 bestand.

Sinunasale Symptomatik (SNOT-22)

Der SNOT-22 ist ein krankheitsspezifischer, patientenberichteter Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Dabei wird jede Frage auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet. Aus den Einzelscores je Frage wird ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen.

Zusätzlich zum SNOT-22 wurden einzelne sinunasale Symptome (verstopfte Nase, Schmerzen / Druckgefühl im Gesicht, Verlust / Beeinträchtigung des Geruchs- / Geschmacksinns, post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum), laufende Nase) abgefragt. Dabei wird für jedes Symptom bewertet, ob es innerhalb der letzten Woche sehr schwerwiegend, schwerwiegend, moderat, leicht oder nicht vorhanden war.

Sinunasale Symptome gehören zu den typischen Symptomen der EGPA [14]. Da in der Studie MIRRA 128 von 136 Patientinnen und Patienten (94 %) sinunasale Auffälligkeiten in der Anamnese aufwiesen, wird der SNOT-22 im vorliegenden Addendum als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 16,5 Punkte (15%ige Verbesserung zu Woche 52) dargestellt.

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie		Endpunkte								
	Studienebene	Gesamtmortalität[a]	Remission[b]	Asthmasymptomatik (ACQ-6)	sinunasale Symptomatik (SNOT-22; Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs[c]	Abbruch[d] wegen UEs	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
MIRRA	N	H[e]	H[e]	H[f]	H[g]	N	N	H[e]	N	H[e]

a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
b. operationalisiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis (Prednisolon oder Prednison) ≤ 7,5 mg/Tag
c. ohne tödlich verlaufene Ereignisse
d. Abbruch der Therapie oder der Studie
e. unterschiedlich hoher Anteil an Studien- und Therapieabbrechern (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsarmen
f. hoher Anteil (> 10%) von fehlenden Werten, welche als Non-Responder ersetzt wurden
g. zwischen den Behandlungsgruppen relevanter Unterschied an fehlenden Werten (> 5 Prozentpunkte), welche als Non-Responder ersetzt wurden

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) sowie Abbruch wegen UEs wird jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Remission, SUEs sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) wird jeweils als hoch eingestuft. Grund hierfür ist jeweils der unterschiedlich hohe Anteil an Studien- und Therapieabbrechern (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsarmen. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Asthmasymptomatik (ACQ-6) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils (> 10 %) an fehlenden Werten als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur sinunasalen Symptomatik (SNOT-22) wird aufgrund des zwischen den Behandlungsgruppen relevanten Unterschieds an fehlenden Werten (> 5 Prozentpunkte), die als Non-Responder eingestuft wurden, als hoch eingestuft.

2.3.2 Ergebnisse

Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Zeitpunkt**	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum**		**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**		**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**RR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]**
MIRRA					
Mortalität					
Gesamtmortalität[d] innerhalb von 52 Wochen	68	1 (1,5)	68	0 (0)	–
Morbidität					
Remission[e] innerhalb der ersten 24 Wochen bis zum Studienende	68	16 (23,5)	68	2 (2,9)	0,13 [0,01; 0,48][f]; < 0,001
BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 Wochen bis zum Studienende (ergänzend dargestellt)	*68*	*20 (29,4)*	*68*	*10 (14,7)*	*0,50 [0,23; 0,99][f]; 0,042*
Asthmasymptomatik (ACQ-6[g], Verbesserung um ≥ 0,9 Punkte[h])[i]	68	9 (13,2)	68	5 (7,4)	0,56 [0,15; 1,63][f]; 0,282
sinunasale Symptomatik (SNOT-22 Gesamtscore, Verbesserung um ≥ 16,5 Punkte[j])[i]	68	17 (25,0)	68	7 (10,3)	0,41 [0,14; 0,95][f]; 0,026
sinunasale Symptomatik (SNOT-22 Gesamtscore, Verbesserung um ≥ 8,9 Punkte[j], ergänzend dargestellt)[i]	*68*	*26 (38,2)*	*68*	*14 (20,6)*	*0,54 (0,29; 0,96)[f]; 0,038*
Hospitalisierung (ergänzend dargestellt)	*56*	*9 (16,1)*	*54*	*10 (18,5)*	*0,87 [0,35; 2,02]; 0,806*

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Zeitpunkt**	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum**		**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**		**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**RR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2[i, k]					
PCS (Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte[l])	67	8 (11,9)	68	9 (13,2)	1,11 [0,43; 3,19][f]; 0,876
PCS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte[l], ergänzend dargestellt)	*67*	*18 (26,9)*	*68*	*17 (25,0)*	*0,93 [0,49; 1,67][f]; 0,860*
MCS (Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte[m])	67	10 (14,9)	68	3 (4,4)	0,30 [0,07; 0,98][f]; 0,040
MCS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte[m], ergänzend dargestellt)	*67*	*11 (16,4)*	*68*	*15 (22,1)*	*1,34 [0,65; 3,19][f]; 0,530*
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)[n]	68	66 (97,1)	68	64 (94,1)	–
SUEs[n, o]	68	11 (16,2)	68	18 (26,5)	0,61 [0,29; 1,19]; 0,150
Abbruch[p] wegen UEs	68	2 (2,9)	68	1 (1,5)	2,00 [0,18; 54,34]; 0,682
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	68	30 (44,1)	68	13 (19,1)	2,31 [1,32; 4,03]; 0,002

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Zeitpunkt**	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum**		**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**		**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[a])**	**RR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]**

a. eigene Berechnung
b. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik
c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])
d. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
e. operationalisiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis (Prednisolon oder Prednison) ≤ 7,5 mg/Tag
f. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum
g. In den Gesamtscore des ACQ-6 geht neben 5 Fragen zur Symptomatik 1 Frage zur Bedarfsmedikation ein.
h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des ACQ-6-Scores um ≥ 0,9 Punkte zu Woche 49–52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 6. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
i. fehlende Werte werden vom pU als Non-Responder ersetzt
j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 16,5 (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 8,9) Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 110. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
k. keine Angaben zu Subskalen vorhanden
l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des PCS-Scores um ≥ 9,4 (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 5) Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn 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.
m. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des MCS-Scores um ≥ 9,6 (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 5) Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn 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.
n. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können
o. ohne tödlich verlaufene Ereignisse
p. Abbruch der Therapie oder der Studie

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum**			**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**			**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum**
	N[a]	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Woche 52 MW[b] (SE)**	**N[a]**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Woche 52 MW[b] (SE)**	**MD [95 %-KI]; p-Wert[b]**
MIRRA							
Morbidität							
Aktivitätsbeeinträchtigung [%][c]	k .A.	36,8 (29,14)	–1,54 (2,44)	k. A.	39,6 (28,68)	–7,28 (2,61)	5,74 [–1,34; 12,81]; 0,111

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.
b. MMRM mit Behandlung, WPAI zu Baseline, OCS-Dosis zu Baseline, Region und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und WPAI zu Baseline sowie Visite und Behandlungsgruppe
c. eine niedrigere Prozentzahl bedeutet weniger tägliche Aktivitätsbeeinträchtigung; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100)

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Placebo + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum
	N	Anzahl Ereignisse (Jahresrate [95 %-KI])	N	Anzahl Ereignisse (Jahresrate [95 %-KI])	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert[a]
MIRRA					
Morbidität					
Rezidiv[b, c] (ergänzend dargestellt)	*68*	*k. A. 1,14 [k. A.]*	*68*	*k. A. 2,27 [k. A.]*	*0,50 [0,36; 0,70]; < 0,001*
schweres Rezidiv[d, e] (ergänzend dargestellt)	*68*	*k. A. 0,12 [k. A.]*	*68*	*k. A. 0,21 [k. A.]*	*0,56 [0,28; 1,14]; 0,109*

a. Negatives binomiales verallgemeinertes lineares Modell mit Behandlungsgruppe, OCS-Dosis zu Baseline, BVAS zu Baseline, Region und logarithmierte Behandlungsdauer (Offset-Variable)
b. definiert als Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite. Eine Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung ist charakterisiert durch: Vaskulitis (BVAS > 0) oder Asthmasymptome / -anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6-Score (im Vergleich mit der letzten Erhebung) oder nasale / Sinuserkrankung mit einer korrespondierenden Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik (im Vergleich mit der letzten Erhebung). Zusätzlich müssen eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen erfolgt sein: erhöhte Glukokortikoiddosis (einschließlich systemischer Glukokortikoide) auf > 4 mg/Tag oder erhöhte Dosis oder zusätzliche immunsuppressive Therapie oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der EGPA.
c. Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Rezidiv 38 (Intervention) vs. 56 (Kontrolle)
d. definiert als jedes organgefährdendes oder lebensbedrohliches EGPA-induziertes Ereignis, BVAS ≥ 6 (mit mindestens 2 betroffenen Organsystemen), Asthmaexazerbation mit erforderlicher Hospitalisierung oder sinunasales Rezidiv mit erforderlicher Hospitalisierung
e. Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schwerem Rezidiv 15 (Intervention) vs. 24 (Kontrolle)

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Insgesamt ist die Aussagesicherheit zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Remission, Asthmasymptomatik (ACQ-6), sinunasale Symptomatik (SNOT-22) sowie den Nebenwirkungsendpunkten SUEs und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) aufgrund des jeweils endpunktspezifischen hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eingeschränkt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität trat im Interventionsarm 1 Todesfall auf, im Kontrollarm keiner.

Morbidität

Remission und SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)

Für die Endpunkte Remission und sinunasale Symptomatik (Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva.

Asthmasymptomatik (ACQ-6) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)

Für die Endpunkte Asthmasymptomatik (ACQ-6; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,9 Punkte zu Woche 49–52) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6; mittlere Veränderung zu Woche 52) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) werden für den körperlichen Summenscore (PCS) Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte und für den psychischen Summenscore (MCS) Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte, jeweils zu Woche 52, dargestellt. Ergänzend werden die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 dargestellt.

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den MCS SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva.

2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)

Die Subgruppenmerkmale waren für die primären Endpunkte präspezifiziert.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind nicht verwertbar. Dies hat folgende Gründe:

Die Subgruppenanalysen zu den Morbiditätsendpunkten Asthmasymptomatik (ACQ-6) und sinunasale Symptomatik (SNOT-22) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über den SF-36v2) basieren auf Responderanalysen, die auf Grundlage von Responsekriterien durchgeführt wurden, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Für den ACQ-6 wählt der pU eine Verbesserung um eine Minimal important Difference (MID) ≥ 0,5 Punkte als Grundlage für die Analyse. Für die Nutzenbewertung wären jedoch Subgruppenanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15 % (≥ 0,9 Punkte) relevant. Weiterhin wählt der pU für den SNOT-22 die Verbesserung um eine MID ≥ 8,9 Punkte als Grundlage für die Analyse. Für die Nutzenbewertung wären jedoch Subgruppenanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15 % (≥ 16,5 Punkte) relevant. Für die Summenscores PCS und MCS des SF-36v2 wählt der pU jeweils die Verbesserung um eine MID ≥ 5 Punkte. Auch hier wäre eine Analyse basierend auf dem Responsekriterium von 15 % (≥ 9,4 Punkte für den PCS bzw. ≥ 9,6 Punkte für den MCS) relevant.

Weiterhin geht aus der Darstellung des pU weder für binäre noch für stetige Auswertungen hervor, welche Methodik zur Berechnung der Subgruppenergebnisse und zur Durchführung der Interaktionstestung verwendet wurden. Auch gibt der pU für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Remission, Asthmasymptomatik (ACQ-6), sinunasale Symptomatik (SNOT-22), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) und Nebenwirkungen nicht an, auf welchem Effektmaß die Interaktionstestungen basieren. Es ist zu vermuten, dass das OR zur Durchführung der Interaktionstestungen verwendet wurde. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte über das Effektmaß relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen.

2.4 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie MIRRA für Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva Folgendes:

- Vorteil von Mepolizumab in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva:
  - Remission
  - sinunasale Symptomatik (SNOT-22)
  - MCS des SF-36v2
- kein Vor- oder Nachteil von Mepolizumab in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva:

- Gesamtmortalität
- Asthmasymptomatik (ACQ-6)
- PCS des SF-36v2
- SUEs
- Abbruch wegen UEs

- Nachteil von Mepolizumab in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva:
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-151_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/765/#dossier.

3. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1302: Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/765/#beschluesse-mobile im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/765/#zweckmaessige-vergleichstherapie.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mepolizumab D-747; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-765/2022-04-11_Wortprotokoll_Mepolizumab_D-747.pdf.

6. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: https://www.fachinfo.de/.

7. GlaxoSmithKline. Nucala 100mg Injektionslösung im Fertigpen, 100mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: https://www.fachinfo.de/.

8. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2007; 66(5): 605-617.

9. Hellmich B, Holle J, Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. Z Rheumatol 2022. https://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-01153-6.

10. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD et al. 10 Disease assessment and management of the vasculitides. Baillieres Clin Rheumatol 1997; 11(2): 423-446.

11. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) Dim system necrotizinig vasculitis. QJM: An International Journal of Medicine 1994; 87(11): 671-678.

12. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999; 14(4): 902-907.

13. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med 2005; 99(5): 553-558.

14. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Arthritis and Rheumatology 2022; 74(3): 386-392. https://dx.doi.org/10.1002/art.41982.

15. 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.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und bevorzugten Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 7: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[b])**	
SOC[c] PT[c]	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**	**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**
MIRRA		
Gesamtrate UEs[d]	66 (97,1)	64 (94,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (83,8)	53 (77,9)
Nasopharyngitis	12 (17,6)	16 (23,5)
Sinusitis	14 (20,6)	11 (16,2)
Infektion der oberen Atemwege	14 (20,6)	11 (16,2)
Bronchitis	7 (10,3)	9 (13,2)
Influenza	7 (10,3)	8 (11,8)
Atemwegsinfektion	6 (8,8)	8 (11,8)
Erkrankungen des Nervensystems	38 (55,9)	32 (47,1)
Kopfschmerzen	22 (32,4)	12 (17,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (58,8)	28 (41,2)
Fatigue	10 (14,7)	10 (14,7)
Reaktion an der Injektionsstelle	9 (13,2)	7 (10,3)
Fieber	7 (10,3)	8 (11,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	38 (55,9)	30 (44,1)
Arthralgie	15 (22,1)	12 (17,6)
Rückenschmerzen	9 (13,2)	6 (8,8)
Myalgie	6 (8,8)	9 (13,2)
Nackenschmerzen	8 (11,8)	2 (2,9)
Gastrointestinale Störungen	34 (50,0)	31 (45,6)
Übelkeit	11 (16,2)	13 (19,1)
Diarrhö	12 (17,6)	8 (11,8)
Erbrechen	11 (16,2)	4 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	35 (51,5)	28 (41,2)
Asthma	11 (16,2)	11 (16,2)
Husten	5 (7,4)	8 (11,8)
Oropharyngealer Schmerz	8 (11,8)	5 (7,4)
Produktiver Husten	6 (8,8)	7 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	30 (44,1)	13 (19,1)
Hautausschlag	9 (13,2)	6 (8,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (32,4)	10 (14,7)
Untersuchungen	15 (22,1)	11 (16,2)

Tabelle 7: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[b])**	
SOC[c] PT[c]	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**	**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**
Augenerkrankungen	16 (23,5)	9 (13,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (19,1)	10 (14,7)
Gefäßerkrankungen	9 (13,2)	2 (2,9)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. eigene Berechnung
c. MedDRA-Version: k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen
d. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[b])**	
SOC[c] PT[c]	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**	**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**
MIRRA		
Gesamtrate SUEs[d]	11 (16,2)	18 (26,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,9)	10 (14,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	2 (2,9)	7 (10,3)
Asthma	2 (2,9)	4 (5,9)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. eigene Berechnung
c. MedDRA-Version: k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen
d. ohne tödlich verlaufene Ereignisse; Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Abbruch[a] wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%[b])**	
PT[c]	**Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**	**Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68**
MIRRA		
Gesamtrate Abbruch[a] wegen UEs	2 (2,9)	1 (1,5)
Herzstillstand	1 (0,1)	0 (0)
Überempfindlichkeit / Unverträglichkeit	1 (0,1)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,1)

a. Abbruch der Therapie oder der Studie
b. eigene Berechnung
c. MedDRA-Version: k. A.; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis