

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Add-on-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	101
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	104

4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	104
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	168
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	175
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	185
4.3.1.3.2.1	Alter	204
4.3.1.3.2.2	Geschlecht	207
4.3.1.3.2.3	BMI zur Baseline.....	225
4.3.1.3.2.4	Eosinophilenzahl zur Baseline.....	238
4.3.1.3.2.5	OCS-Dosis zur Baseline	238
4.3.1.3.2.6	Immunsuppressive Therapie zur Baseline.....	256
4.3.1.3.2.7	VDI-Score zur Baseline.....	261
4.3.1.3.2.8	Zeit seit der EGPA-Diagnose	263
4.3.1.3.2.9	ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)	274
4.3.1.3.2.10	Rezidivierende EGPA.....	287
4.3.1.3.2.11	Therapierefraktäre EGPA	297
4.3.1.3.2.12	Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA	307
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	312
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	313
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	313
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	313
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	313
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	314
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	314
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	316
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	316
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	316
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	317
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	317
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	318
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	318
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	319
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	319
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	320
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	320
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	320
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	321
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	321
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	322
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	322
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	323
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	323
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	325

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	333
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	333
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	333
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	333
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	334
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	334
4.6	Referenzliste.....	336
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		342
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		348
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		351
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		352
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		383
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		402

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte der RCT MANDARA.....	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	24
Tabelle 4-3: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie MANDARA.....	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	37
Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studie MANDARA - FAS.....	47
Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte der RCT MANDARA.....	52
Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen der Studie MANDARA	74
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Remission.....	104
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „steroidfreie Remission: Anteil Patient:innen mit Remission“ zu W36 und 48 sowie W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	106
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „steroidfreie Remission: Anteil Patient:innen mit Remission“ innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	107

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „steroidsparende Remission (OCS \leq 4 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „steroidsparende Remission (OCS \leq 4 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	109
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „steroidsparende Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	110
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „steroidsparender Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission“ innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	111
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Einzelkomponente BVAS = 0 des Endpunktes Remission – Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 zu W36 und 48 sowie W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	112
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Einzelkomponente „BVAS = 0 des Endpunktes Remission – Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	113
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	113
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis = 0 mg/Tag des Endpunktes steroidfreie Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	114
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis = 0 mg/Tag des Endpunktes steroidfreie Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	115
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	117
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	118
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	119

Tabelle 4-35: Operationalisierung von EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung	120
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-37: Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Zeit bis zum ersten (schweren) Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	122
Tabelle 4-38: Ergebnisse für jährliche Rezidivrate – Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	124
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Hospitalisierung – Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	125
Tabelle 4-40: Ergebnisse für jährliche Hospitalisierungsrate – Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	126
Tabelle 4-41: Operationalisierung von OCS-Dosisreduktion	127
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Dosisreduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-43: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	129
Tabelle 4-44: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	132
Tabelle 4-46: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	133
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Krankheitsaktivität anhand BVAS.....	134
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsaktivität anhand BVAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Krankheitsaktivität anhand BVAS – Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	136
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	138
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Asthmasymptomatik anhand ACQ-6.....	139
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	141

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Verbesserung des ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	143
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für Verbesserung des ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	143
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22	145
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22 – Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	146
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22 – Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	148
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für „Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	148
Tabelle 4-61: Operationalisierung von vaskulitische Organschädigung anhand VDI.....	150
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vaskulitische Organschädigung anhand VDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „vaskulitische Organschädigung anhand VDI – Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „vaskulitische Organschädigung anhand VDI – ohne Verschlechterung des VDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	153
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % oder mehr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	153
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Symptomschwere anhand PGI-S	155
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomschwere anhand PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Symptomschwere anhand des PGI-S – Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	156
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Symptomschwere anhand des PGI-S – die Verbesserung des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	161
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für „Verbesserung des PGI-S“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	161
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6)	163
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI – Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	164
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI – Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	166
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für „Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	166
Tabelle 4-76: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2	168
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	170
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Verbesserung des SF-36v2 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	173
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für Verbesserung des SF-36v2 um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	173
Tabelle 4-81: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	175
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Sicherheit – Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation).....	177
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesamtraten UESI/SMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)	179
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)	181
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation).....	183
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)	183
Tabelle 4-88: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MANDARA.....	184
Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	189
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt– Studie MANDARA	196
Tabelle 4-91: Ergebnisse kontinuierlicher Analysen für die Subgruppe „Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	204

Tabelle 4-92: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	207
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	220
Tabelle 4-94: Ergebnisse der TTE-Analyse für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	222
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Rate Ratio-Analyse für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	224
Tabelle 4-96: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	225
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	236
Tabelle 4-98: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	238
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	254
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Immunsuppressive Therapie zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	256
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „VDI-Score zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	261
Tabelle 4-102: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA...	263
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Rate Ratio-Analyse für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA...	272
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA...	273
Tabelle 4-105: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	274
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	285
Tabelle 4-107: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Rezidivierende EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	287
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Rezidivierende EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	296
Tabelle 4-109: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	297

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	306
Tabelle 4-111: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA.....	307
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	311
Tabelle 4-113: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen - MANDARA	312
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	314
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	314
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	315
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	315
Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	315
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	317
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	318
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	318
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	319
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	321
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	321
Tabelle 4-125: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie MANDARA.....	327
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	333
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MANDARA	383
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MANDARA	403

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab	81
Abbildung 4-3: EGPA-Rezidiv – Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MANDARA	123
Abbildung 4-4: EGPA-Rezidiv – Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten schweren Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MANDARA	123
Abbildung 4-5: OCS-Dosisreduktion – Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	130
Abbildung 4-6: Krankheitsaktivität anhand BVAS –Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	137
Abbildung 4-7: Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	142
Abbildung 4-8: Sinunasale Symptomatik – Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	147
Abbildung 4-9: Vaskulitische Organschädigung – Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	152
Abbildung 4-10: Symptomschwere – Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	160
Abbildung 4-11: Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline aus der Studie MANDARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 4-12: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des MCS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	171
Abbildung 4-13: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des PCS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA	172
Abbildung 4-14: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Alter - ≥ 18 - 65 Jahre	205
Abbildung 4-15: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Alter - > 65 Jahre	206
Abbildung 4-16: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Geschlecht - männlich.....	217

Abbildung 4-17: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Geschlecht - weiblich.....	218
Abbildung 4-18: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie Geschlecht - männlich.....	218
Abbildung 4-19: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie Geschlecht - weiblich.....	219
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv – Subgruppenkategorie Geschlecht – männlich.....	223
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv – Subgruppenkategorie Geschlecht – weiblich.....	223
Abbildung 4-22: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $\leq 30 \text{ kg/m}^2$	234
Abbildung 4-23: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $> 30 \text{ kg/m}^2$	234
Abbildung 4-24: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $\leq 30 \text{ kg/m}^2$	235
Abbildung 4-25: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $> 30 \text{ kg/m}^2$	235
Abbildung 4-26: Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $< 12 \text{ mg/Tag}$	250
Abbildung 4-27: Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $\geq 12 \text{ mg/Tag}$	251
Abbildung 4-28: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $< 12 \text{ mg/Tag}$	252
Abbildung 4-29: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $\geq 12 \text{ mg/Tag}$	252
Abbildung 4-30: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $< 12 \text{ mg/Tag}$	253
Abbildung 4-31: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - $\geq 12 \text{ mg/Tag}$	253
Abbildung 4-32: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Zeit seit der EGPA-Diagnose - ≤ 4 Jahre.....	271
Abbildung 4-33: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Zeit seit der EGPA-Diagnose - > 4 Jahre.....	271
Abbildung 4-34: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Ja.....	283
Abbildung 4-35: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Nein.....	283
Abbildung 4-36: Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Ja.....	284

Abbildung 4-37: Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Nein.....	284
Abbildung 4-38: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Rezidivierende EGPA - Ja.....	295
Abbildung 4-39: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Rezidivierende EGPA - Nein	295
Abbildung 4-40: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Therapierefraktäre EGPA - Ja.....	305
Abbildung 4-41: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Therapierefraktäre EGPA - Nein	305
Abbildung 4-42: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie rezidivierende und therapierefraktäre EGPA - Ja	310
Abbildung 4-43: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie rezidivierende und therapierefraktäre EGPA - Nein.....	310
Abbildung 4-44: Flow-Chart der Patient:innen in der MANDARA-Studie	401

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary artery bypass graft surgery
CD	Cluster of differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID 19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus disease-2019)
CRP	C-reaktives Protein
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYC	Cyclophosphamid
DB	doppelblind
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
dl	Deziliter
eCRF	electronic case report form
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
ePRO	elektronischer patientenberichteter Endpunkt (Electronic Patient-Reported Outcomes)
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FAS	Full Analysis Set
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GINA	Global Initiative for Asthma
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B-Core-Antigen)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
HWZ	Halbwertszeit
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Ig	Immunoglobulin
IgE	Immunoglobulin E
IL-5	Interleukin-5

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	inklusive
i. m.	intramuskulär
IP	Prüfpräparat (Investigational Product)
IPD	Abbruch der Studienbehandlung (Investigational Product Discontinuation)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LS-MW	Least Square-Mittelwert
LS-MWD	Least Square-Mittelwertdifferenz
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximum
MCS	psychischer Summenscore (Mental Component Score)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimale bedeutsame Unterschiede (Minimal Important Difference)
Min.	Minimum
mind.	Mindestens
mL	Milliliter
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
msec	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
N	Anzahl der Studienteilnehmer:innen im FAS
n	Anzahl der Studienteilnehmer:innen mit Ereignis
NE	Nicht bewertbar (Not evaluable)
NI	Nichtunterlegenheit
NYHA	New York Heart Association
OCS	Orale Glukokortikoide
OL	Open Label
OLE	Open Label Extention
OR	Odds Ratio
PCI	perkutane Koronarintervention (Percutaneous coronary intervention)
PCS	körperlicher Summenscore (Physical Component Score)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR3	Proteinase 3
Pre-BD	Pre-Bronchodilatator
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q4W	alle 4 Wochen
QT	QT-Zeit
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit (Corrected QT Interval)
QTcF	frequenzkorrigierte QT-Zeit Fridericia (Corrected QT Interval Fridericia)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
RTSM	Randomisation and Trial Supply System Management
RTX	Rituximab
s.	siehe
SABA	kurzwirksamer Beta-Agonist (Short-acting beta2-agonist)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
s. c.	subkutan (subcutaneously)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMDs	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNOT-22	Sinonasal Outcome Test-22
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Oberer Wert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VDI	Vasculitis Damage Index
VerfO	Verfahrensordnung
W	Woche
WBC	Leukozytenzahl (white blood cell count)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WOCBP	Frauen im gebärfähigen Alter (Women of Child Bearing Potential)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment General Health
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Daher wird in diesem Dokument bspw. die Schreibweise Patient:innen verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Es wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet.

Patient:innenpopulation

Bei der Patient:innenpopulation handelt es sich um erwachsene Patient:innen mit EGPA.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT wurde im Beratungsgespräch am 29.01.2024 (Beratungsanforderung 2023-B-327) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt und von AstraZeneca für die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt (Modul 3, Abschnitt 3.1.2) (1).

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 erläutert, ergeben sich aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch die folgenden zwei Patientengruppen mit den entsprechenden vom G-BA benannten zVT:

Teilpopulation 1

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Mepolizumab

Anmerkung: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als Zusatzbehandlung.

Teilpopulation 2

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **mit** aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid (CYC) und Rituximab (RTX) in Kombination mit Glukokortikoiden

Für die Teilpopulation 2 liegen derzeit für den klinischen Einsatz von Anti-Interleukin-5 (IL-5)-Strategien wie Benralizumab und Mepolizumab keine Empfehlungen vor.

Weder Benralizumab noch Mepolizumab wurden in dieser Gruppe untersucht. Daher wird der Zusatznutzen in diesem Dossier nur für die Teilpopulation 1 bestimmt.

Endpunkte

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Endpunkte der Nutzendimension Mortalität wurden in der zugrundeliegenden Studie dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte und deren Operationalisierung sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte der RCT MANDARA

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Nicht präspezifiziert; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert
Morbidität	<p><u>Remission</u></p> <p>Hauptanalysen</p> <p>Anteil Patient:innen mit Remission</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu W36 und 48 • W52 • innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag) <p>Supportive Analysen</p> <p>Ergänzend werden die Einzelkomponenten der Remissionsendpunkte zu den genannten Zeitpunkten dargestellt:</p> <p>Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</p> <p>Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - = 0 mg/Tag - ≤ 4 mg/Tag - ≤ 7,5 mg/Tag <p><u>EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung^a</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Rezidiv</p> <p>Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase</p> <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidiv - schweres Rezidiv <p>Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase</p> <p>Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase</p>

Nutzendimension	Endpunkte
	<p><u>Durchschnittliche OCS-Dosisreduktion</u></p> <p>Hauptanalysen</p> <p>Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Tagesdosis (W49-52)</p> <ul style="list-style-type: none"> - OCS-Dosis = 0 mg/Tag - OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag - OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag <p>Supportive Analysen</p> <p>Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p><u>Krankheitsaktivität anhand BVAS</u></p> <p>Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit BVAS-Score = 0 (W52)</p> <p><u>Asthmasymptomatik anhand ACQ-6</u></p> <p>Veränderung des ACQ-6-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6-Score um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22</u></p> <p>Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Vaskulitische Organschädigung anhand VDI</u></p> <p>Veränderung des VDI-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI-Score von 15 % oder mehr (W52)</p> <p><u>Symptomschwere anhand PGI-S</u></p> <p>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6)</u></p> <p>Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) um mind. 15 % (W52)</p>
Lebensqualität	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2</u></p> <p>Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2 um 15 % (W52)</p> <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychischer Summenscore (MCS) - Körperlicher Summenscore (PCS)

Nutzendimension	Endpunkte
Sicherheit	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Gesamtraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Nicht schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwerwiegende UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE, die zur Hospitalisierung führten • Jegliche UESI/SMQ • Nicht schwere UESI/SMQ • Schwere UESI/SMQ • Schwerwiegende UESI/SMQ <p>Zusätzlich erfolgt eine detaillierte Darstellung der UE auf Ebene der SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT^a • Schwere UE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • SUE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (nur deskriptiv)
<p>a: beinhaltet Gesamtrate UE ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ in einem Studienarm</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Studientypen

Bei der dieser Bewertung zugrunde liegenden Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer anschließenden Open Label Extension (OLE)-Phase.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid[®] in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und in Cochrane Clinical Trials durchgeführt. Zudem wurden zur Identifikation von relevanten Studien die Studienregister bzw. Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP), Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA), Suchportal des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) sowie die Internetseite des G-BA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	<p>Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA</p> <p>Teilpopulation 1: Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion</p>	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß Fachinformation von Benralizumab (2)
Intervention	Benralizumab 30 mg s. c. Q4W	Intervention abweichend	Benralizumab ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel
Vergleichstherapie	<p>Teilpopulation 1: Mepolizumab 300 mg s. c. Q4W</p> <p>Teilpopulation 2: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von CYC und RTX in Kombination mit Glukokortikoiden</p>	Vergleichstherapie abweichend	Vom G-BA definierte zVT § 6 der VerfO (3)
Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Sicherheit 	<p>Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Sicherheit <p>verwendet werden können.</p>	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Absatz 2 VerfO (3)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 3 VerfO (3)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mind. 24 Wochen belegen (4)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	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)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie MANDARA erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Studienteilnehmer:innen und Prüfarzt/ Prüfarztin sowie Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte, in die Beurteilung ein. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in den Publikationen zur MANDARA-Studie verglichen. Um weitere Verzerrungen zu identifizieren, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und Behandlungen) bewertet (Anhang 4-F). Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorhanden waren.

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber:innen, Analyse der Daten (Intention-to-treat-(ITT)-Prinzip), Berichterstattung und zu weiteren potenziell verzerrenden Punkten berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorliegen.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer:innen, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll der Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte den in der Verfahrensordnung (VerfO) vorgegebenen Nutzendimensionen (*Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.2.5.2). Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5).

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie (MANDARA) herangezogen. Diese Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA über eine 52-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und bildet damit die Grundlage für einen direkten Vergleich gegen die vom G-BA definierte zVT Mepolizumab.

Für die Analyse der Studie MANDARA wurde das Full Analysis Set (FAS) herangezogen. Das FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen die Patient:innen des FAS den in der deutschen Versorgungsrealität für eine Therapie mit Benralizumab infrage kommenden Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation. Das FAS entspricht in der MANDARA-Studie der Sicherheitspopulation, d. h. Patient:innen, die dosiert wurden.

Die zur Bewertung herangezogene klinische Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll (CSP), Studienbericht (CSR), Statistischen Analyseplan (SAP), Registerbericht und die Publikation) wurden als Bewertungsbasis zugrunde gelegt. Die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden im Dossier dargestellt.

Evidenzstufe

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer anschließenden OLE-Phase der Evidenzstufe 1b.

Studienqualität

Die Methodik entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Die Zusammensetzung der Patientenpopulation in den Studien stimmt in Hinblick auf die Patientencharakteristika, wie z. B. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, mit der Zielpopulation in Deutschland überein (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte als niedrig eingestuft. Somit ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Dokumentation von Todesfällen für die Nutzendimension Mortalität wurde im Rahmen der Unerwünschten Ereignisse (UE) festgehalten.

Es wurden nur patientenrelevante Endpunkte für die Operationalisierung der Nutzendimensionen verwendet. Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte sind validiert. Zudem lassen die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte klinisch relevante Aussagen zu (Abschnitt 4.2.5.2).

Fazit

Die Studie MANDARA ist geeignet Hinweise zum Zusatznutzen von Benralizumab abzuleiten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die rezidivierende oder refraktäre EGPA stellt durch ihren systemischen Krankheitscharakter und die damit verbundene Krankheitslast eine bedeutende Einschränkung für die betroffenen Patient:innen dar. Die systemischen Manifestationen, verursacht durch eosinophile Entzündungen und/oder Vaskulitis, können mehrere Organe betreffen und von schwerwiegendem bis lebensbedrohendem Ausmaß sein. Hauptsächlich sind die Atemwege (Lunge und Hals-Nasen-Ohrenbeteiligung), das periphere Nervensystem, das Herz, die Nieren und der Gastrointestinaltrakt betroffen (5). Neben der Krankheitslast ergibt sich der therapeutische Bedarf aus der unzureichenden Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien und den auftretenden Toxizitäten unter Langzeitbehandlung mit oralen Glukokortikoiden (OCS), welche eine konstante Säule der EGPA-Behandlung darstellt. Die häufig über einen langen Zeitraum notwendige hohe Dosierung ist mit einem erhöhten Risiko OCS-bedingter Nebenwirkungen verbunden (6).

Das zentrale therapeutische Ziel der Behandlung rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen ist demnach, bei guter Verträglichkeit, die Krankheitsaktivität zu reduzieren und gleichzeitig, wenn möglich die OCS-Gabe zu verringern.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Die für diese Dimensionen erhobenen relevanten Endpunkte und deren Ergebnisse mit dem dazu abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Als Zusatznutzen-relevant werden in der nachfolgenden Tabelle für die Endpunkte zur steroidfreien Remission die Analysen zum Zeitpunkt des primären Studienendpunkts (Remission zu Woche W36 und W48) und die OCS-Dosisreduktion zum Ende der doppelblind (DB)-Studienphase (W49-52) dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie MANDARA

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Benralizumab vs. Mepolizumab)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
In der DB-Phase der Studie MANDARA traten keine UE, die zum Tode führten, auf.		
Morbidität & Lebensqualität		
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission zu W36 und 48^a	RR ^d : 2,192 [1,012; 4,749]; 0,047	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag zum Ende der DB-Phase: W49-52	RR ^d : 1,708 [1,060; 2,752]; 0,028	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Zu den folgenden Endpunkten lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor: steroidfreie Remission zu W52 ^a , steroidsparende Remission (≤ 4 mg/Tag) ^b , steroidsparende Remission ($\leq 7,5$ mg/Tag) ^c , dauerhafte Remission (innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52), EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung, durchschnittliche OCS-Dosisreduktion auf ≤ 4 mg/Tag bzw. $\leq 7,5$ mg/Tag, Krankheitsaktivität anhand des BVAS, Asthmasymptomatik anhand ACQ-6, Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22, Vaskulitische Organschädigung anhand VDI, Symptomschwere anhand PGI-S, Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.3)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Benralizumab vs. Mepolizumab)	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Auftreten unerwünschter Ereignisse		
<p>Zu den Gesamtraten jeglicher UE, nicht schwere UE, schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität), UE, die zu Therapieabbrüchen führen sowie bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI und nicht schwere UESI) lag in keiner der Endpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4)</p> <p>Zu den Gesamtraten UE nach SOC und PT, schwere UE nach SOC und PT, UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv), schwerwiegende UE nach SOC und PT lag in keiner der Endpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4)</p>		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
<p>a: BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag b: BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag, c: BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag d: RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>		

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des FAS der Zusatznutzen-relevanten Studie MANDARA herangezogen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3). In der Gesamtschau ergeben sich für Benralizumab im Vergleich zur zVT bei der im vorliegenden Modul 4 betrachteten Teilpopulation – d. h. Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation – die im Folgenden dargestellten Ergebnisse, die zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Mortalität

Eine Dokumentation von Todesfällen für die Nutzendimension Mortalität erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Morbidität

Das Erreichen einer dauerhaften Remission unter Abwesenheit von Krankheitsaktivität, die dauerhafte Verringerung der OCS-Gabe auf die niedrigste mögliche Dosis und die Verbesserung der Krankheitssymptomatik sind die wichtigsten Therapieziele bei EGPA-Patient:innen.

In der Studie MANDARA wurden diese Therapieziele durch das Erreichen einer Remission, die Vermeidung von Rezidiven und Hospitalisierungen, das Vorliegen von Krankheitsaktivität anhand des BVAS und der Reduktion der OCS-Dosis bei rezidivierenden oder refraktären EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation gemessen. Zudem wurden die spezifischen Krankheitssymptomaten untersucht: Asthmasymptomatik anhand des ACQ-6, Sinunasale Symptomatik anhand des SNOT-22, vaskulitische Organschädigung anhand des VDI sowie die Symptomschwere anhand des PGI-S und die Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6).

Erreichen einer Remission

Patient:innen in Remission befinden sich in einer nicht-aktiven Krankheitsphase. Eine vollständige Freiheit von Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger vollständiger Vermeidung jeglicher OCS-Gabe stellt eines der wichtigsten Therapieziele dar.

Für die steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag), die den maximalen Therapieerfolg darstellt, zeigte sich zu W36 und 48 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Benralizumab (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012; 4,749], p=0,047). Die anhaltende steroidfreie Remission wird mit dem präspezifizierten Abstand von 12 Wochen bestätigt. Zu W36 und 48 erreichten unter Benralizumab 16 von 70 Patient:innen eine steroidfreie Remission, während diese unter Mepolizumab nur bei 8 von 70 Patient:innen erreicht werden konnte. Auch für die „steroidfreie Remission innerhalb der ersten 24W und Erhalt bis W52“ zeigte sich ein numerischer Vorteil.

Die Ergebnisse der Einzelkomponenten BVAS = 0 und OCS-Gabe von 0 mg/Tag zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (4.3.1.3.1.2.1). Für die Endpunkte steroidsparende Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag und OCS ≤ 7,5 mg/Tag) ergaben sich vergleichbare Effekte zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen für die Remission auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils für die besonders patienten-relevante steroidfreie Remission ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Vermeidung von Rezidiven und Hospitalisierungen

Das Auftreten von Rezidiven und EGPA-bedingten Hospitalisierungen spiegelt aktive Krankheitsphasen wider. Damit zählt die Reduktion von Rezidiven und Hospitalisierungen zu den zentralen Therapiezielen der EGPA.

Die Auswertung der Ergebnisse zur „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ sowie die „jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Endpunkte zur Hospitalisierung zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen. Die Analyse zum „Anteil Patient:innen mit Hospitalisierungen“ zeigt jedoch einen geringen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Reduktion der OCS-Dosis

Die OCS-Dosisreduktion ist als Surrogat für die patientenrelevante Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen anerkannt und somit eines der Hauptziele einer Behandlung rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen.

Die Analyse zur durchschnittlichen OCS-Dosisreduktion ergab, dass zum Auswertungszeitpunkt W49-52 statistisch signifikant mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm die OCS-Behandlung komplett absetzen (OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag) konnten als im Mepolizumab-Arm (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], p=0,028). Die Anzahl Patient:innen, die unter Benralizumab die OCS-Therapie komplett absetzen konnten, lag unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab zu W49-52 sogar bei 29 im Vergleich zu 18 von 70 Patient:innen. Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse, die eine Abschwächung oder gar Vermeidung schwerwiegender OCS-vermittelter Symptome bedeuten, lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt durchschnittliche OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag ableiten (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

Krankheitsaktivität anhand des BVAS

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Krankheitsaktivität anhand des BVAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

Verbesserung der Krankheitssymptomatik

Zu den häufigsten Komplikationen der EGPA zählt persistierendes Asthma. Dieses wird häufig von HNO-Manifestationen wie bspw. chronischer Rhinosinusitis und Nasenpolypen begleitet. Im weiteren Verlauf kommt es zu krankheitsbedingter eosinophiler Infiltration der Organe, am häufigsten betroffen sind Lunge und Herz. Neben der Art der Symptomatik ist zudem die Symptomschwere patientenrelevant.

In der Studie MANDARA wurden die genannten Symptomatiken und die Symptomschwere durch die Endpunkte „Asthmasymptomatik anhand des ACQ-6“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5), die „sinunasale Symptomatik anhand des SNOT-22“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6) und die vaskulitische Organschädigung anhand des VDI“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7) sowie die „Symptomschwere anhand des PGI-S“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8) gemessen.

Die Ergebnisse dieser Endpunkte unterschieden sich zu W52 nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann für alle Endpunkte zur Krankheitssymptomatik kein Zusatznutzen belegt werden.

Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6)

Eine Einschränkung der Alltagsaktivität ist für Patient:innen unmittelbar spürbar und spiegelt eine erhöhte Gesamtmorbidität wider. Neben den körperlichen Einschränkungen kann sie sich negativ auf die psychische Gesundheit und die Lebensqualität der Patient:innen auswirken (8).

Die Ergebnisse der MANDARA-Studie zur Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6) waren zu W52 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6) kein Zusatznutzen belegt werden.

Fazit

In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzendimension Morbidität aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab gegenüber Mepolizumab beim Erreichen einer steroidfreien Remission und bei dem kompletten Absetzen von OCS – und damit der Vermeidung OCS-bedingter Folgekomplikationen - ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Lebensqualität

Neben den unter der Nutzendimension Morbidität genannten Therapiezielen, ist die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges und per se patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA. In der Studie MANDARA wurde dieses Therapieziel anhand des Fragebogens SF-36v2 (MCS und PCS) gemessen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigten sich weder im Subscore MCS noch im Subscore PCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Fazit

In der Gesamtschau betrachtet sind die **Effekte von Benralizumab und Mepolizumab** in Bezug auf die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität **vergleichbar**.

Sicherheit

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit waren die Ergebnisse hinsichtlich der UE zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Dies gilt auch für SUE sowie für UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten. Auch wurden keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von UE von besonderem Interesse beobachtet. Die Langzeitsicherheit unter einer Therapie mit Benralizumab wurde in verschiedenen Studien an Asthma-Patient:innen untersucht (mediane Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren; Spanne: 8,5 Monate – 5,3 Jahre). Das Sicherheitsprofil dieser Langzeitstudien entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Benralizumab (2). Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Sicherheitsprofil von Benralizumab.

Fazit

In der Gesamtschau betrachtet sind die **Effekte von Benralizumab und Mepolizumab** in Bezug auf die Nutzendimension Sicherheit für die FAS **vergleichbar**.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen wurden keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden MANDARA-Studie zeigte Benralizumab als *Add-on*-Therapie im Vergleich zur zVT Mepolizumab als Zusatzbehandlung eine bessere Wirksamkeit. Die klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab führen bei statistisch signifikant mehr Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation zum Erreichen einer steroidfreien Remission und einer Reduktion der durchschnittlichen OCS-Dosis auf 0 mg/Tag. Mit der Zulassung von Benralizumab steht nun eine Therapieoption zur Verfügung, welche mehr EGPA-Patient:innen ermöglicht, den maximalen Therapieerfolg, die dauerhafte steroidfreie Remission, zu erreichen.

Bei diesen klinisch relevanten Vorteilen sollte man in Betracht ziehen, dass es sich bei der EGPA um eine seltene Erkrankung handelt und die Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen bei seltenen Erkrankungen eine besondere Herausforderung ist. Trotz eines auf Nicht-Unterlegenheit gepowerten Studiendesigns zeigten sich klinische relevante Vorteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Sicherheitsprofil war vergleichbar zwischen den Studiengruppen.

Durch eine Behandlung mit Benralizumab konnte bei Patient:innen mit EGPA zudem eine stärkere Reduktion der Eosinophilen im Vergleich zu Mepolizumab erreicht werden. In der MANDARA-Studie betrug die mediane absolute Eosinophilenzahl bereits in W1 30 Zellen/ μ L in der Benralizumab-Gruppe und 100 Zellen/ μ L in der Mepolizumab-Gruppe, verglichen mit 240 Zellen/ μ L bzw. 225 Zellen/ μ L zur Baseline. Dieser Vorteil zugunsten von Benralizumab blieb bis W52 erhalten (9).

Die subkutane Injektion von Benralizumab 1x alle 4 Wochen zeichnet sich durch eine angenehmere Applikation im Vergleich zu drei subkutanen Injektionen Mepolizumab alle 4 Wochen aus.

Zusammenfassend ist Benralizumab eine neue Therapieoption für Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA, die gegenüber dem bisherigen Therapiestandard eine bessere Wirksamkeit aufweist und ein gutes Sicherheitsprofil besitzt (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.2).

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der betroffenen Patient:innen, ist in der Gesamtschau für Benralizumab im Vergleich zur zVT Mepolizumab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen (Tabelle 4-3).

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA im Vergleich zur zVT. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Die zVT wurde im Beratungsgespräch am 29.01.2024 (Beratungsanforderung 2023-B-327) vom G-BA festgelegt (1) und von AstraZeneca für die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt (Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 erläutert, ergeben sich aus Sicht des pU für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden zwei Patientengruppen mit den entsprechenden, vom G-BA benannten zVT:

Teilpopulation 1

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Mepolizumab

Anmerkung: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als Zusatzbehandlung.

Teilpopulation 2

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **mit** aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid (CYC) und Rituximab (RTX) in Kombination mit Glukokortikoiden

Für die Teilpopulation 2 liegen derzeit für den klinischen Einsatz von Anti-IL-5-Strategien wie Benralizumab und Mepolizumab keine Empfehlungen vor. Weder Benralizumab noch Mepolizumab wurden in dieser Gruppe untersucht. Daher wird der Zusatznutzen in diesem Dossier nur für die Teilpopulation 1 bestimmt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) geeignet sind. Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-4 dargestellt.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA Teilpopulation 1: Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation Teilpopulation 2: Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß Fachinformation von Benralizumab (2)
Intervention	Benralizumab 30 mg s. c. Q4W	Intervention abweichend	Benralizumab ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Teilpopulation 1: Mepolizumab 300 mg s.c. Q4W Teilpopulation 2: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von CYC und RTX in Kombination mit Glukokortikoiden	Vergleichstherapie abweichend	Vom G-BA definierte zVT § 6 der VerfO (3)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Absatz 2 VerfO (3)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 3 Verfo (3)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mind. 24 Wochen belegen (4)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	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)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 23.09.2024). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-4). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte Kontrollierte Studien (RCT) wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (10). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (11). Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A sowie die Ergebnisse in Abbildung 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister bzw. Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP, Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Suchportal AMIS nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 23.09.2024).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B sowie die Ergebnisse in Abbildung 4.3.1.1.3 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen.

Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 durchsucht (Suchzeitpunkt: 23.09.2024). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B sowie die Ergebnisse in Abbildung 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 das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern, Ergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien, wurde unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmer:innen und Prüfarzt/die Prüfarztin ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im CSP, im CSR, im SAP, im Registerbericht und in Publikationen der MANDARA-Studie verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung in „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Die detaillierten Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Studienebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber:innen, Analyse der Daten (ITT-Prinzip), Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden ließen, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Die Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-F beschrieben (12). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer:innen, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation wurden in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

Patientencharakteristika

Für die zugrundeliegende RCT MANDARA werden die in Tabelle 4-5 genannten Baseline-Patientencharakteristika dargestellt (9).

Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studie MANDARA - FAS

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max.
Alter (in Gruppen) ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Geschlecht Weiblich Männlich	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Abstammung Weiß Asiatisch Andere Fehlende Angaben ^a	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Ethnie Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch Fehlende Angaben ^a	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Region Nordamerika Japan Rest der Welt	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
BMI (kg/m ²) ≤ 30 kg/m ² > 30 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max.

Patientencharakteristika	Statistische Maße
EGPA-Krankheitsgeschichte und EGPA-Baseline-Charakteristika	
EGPA-Charakteristika	
Asthma Ja Nein	• n (%)
Eosinophilie Ja Nein	• n (%)
Biopsie Evidenz von Eosinophilen Vaskulitis/Inflammation Ja Nein	• n (%)
Neuropathie Ja Nein	• n (%)
Transiente Lungeninfiltrate Ja Nein	• n (%)
Sinunasale Anomalie Ja Nein	• n (%)
Kardiomyopathie (EKG/MRT) Ja Nein	• n (%)
Glomerulonephritis Ja Nein	• n (%)
Alveolarblutung Ja Nein	• n (%)
Tastbare Purpura Ja Nein	• n (%)
ANCA-positive Historie Ja Nein	• n (%)

Patientencharakteristika	Statistische Maße
EGPA-Krankheitstyp^b	
Rezidivierende EGPA Ja Nein	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Refraktäre EGPA Ja Nein	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Rezidivierende und refraktäre EGPA Ja Nein	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Zeit seit EGPA-Diagnose (Jahre) ≤ 4 Jahre > 4 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median Min., Max. n (%)
Rezidiv-Anzahl innerhalb der letzten 2 Jahre 0 1 2 3-5 > 5 unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Immunsuppressive Therapie seit Diagnose Ja Nein Unbekannt Fehlende Angaben	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
EGPA-Baseline-Charakteristika	
Absolute Eosinophilenzahl zur Baseline (Zellen/uL) < 150 ≥ 150	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median Min., Max. n (%)
ANCA-positiv zum Zeitpunkt des Screenings Ja Nein	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Prednisolon oder Prednison-Dosis (mg/Tag) < 12 mg/Tag ≥ 12 mg/Tag	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median Min., Max.

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Immunsuppressive Therapie zur Baseline Ja Nein	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
BVAS > 0 = 0	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max. • n (%)
VDI ≥ 5 < 5	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max. • n (%)
ACQ-6 < 1,5 ≥ 1,5	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max. • n (%)
SNOT-22 Gesamtscore	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max.
IgE (mg/L)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median • Min., Max.
Kardiovaskuläre Risikobewertung zum Zeitpunkt des Screenings	
Diabetes mellitus Medizinische Historie eines Diabetes mellitus Derzeitig Diabetes-Therapie erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Hypertonie Medizinische Historie einer Hypertonie Derzeitig Hypertonie-Therapie erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Hyperlipidämie Medizinische Historie einer Hyperlipidämie Derzeitig Hyperlipidämie-Therapie erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Rauchen	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Vorgeschichte eines Myokardinfarktes	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Vorgeschichte einer instabilen Angina pectoris	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Vorgeschichte einer koronaren Revaskularisation (CABG und/oder PCI)	• n (%)
Vorgeschichte einer symptomatischen Erkrankung der Arteria carotis (einschließlich peripherer arterieller Verschlusskrankheit)	• n (%)
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (einschließlich chronischer Herzinsuffizienz)	• n (%)
Vorgeschichte eines Schlaganfalls	• n (%)
<p>a: „Fehlende Angaben“ zu Abstammung und Ethnie stammen aufgrund lokaler Vorgaben aus französischen Studienzentren.</p> <p>b: Ein Rezidiv ist definiert als Wiederauftreten der aktiven Erkrankung nach einer Zeit der Remission, Refraktärität ist gekennzeichnet durch unveränderte oder verstärkte Anzeichen, Symptome oder andere Merkmale der aktiven Erkrankung, für die keine anderen Ursachen ersichtlich sind, nach vier Wochen angemessener Remissionsinduktion (13, 14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte und deren Operationalisierung sind in Tabelle 4-6 aufgeführt. Ergebnisse zu weiteren a priori definierten Operationalisierungen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind, können dem Studienbericht der MANDARA-Studie entnommen werden (9).

Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte der RCT MANDARA

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Nicht präspezifiziert; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert
Morbidität	<p><u>Remission</u></p> <p>Hauptanalysen Anteil Patient:innen mit Remission</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu W36 und 48 • W52 • innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag) <p>Supportive Analysen Ergänzend werden die Einzelkomponenten der Remissionsendpunkte zu W36 und 48, W52 sowie innerhalb der ersten 24W und Erhalt bis W52 Zeitpunkten dargestellt:</p> <p>Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</p> <p>Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - = 0 mg/Tag - ≤ 4 mg/Tag - ≤ 7,5 mg/Tag <p><u>EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung^a</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Rezidiv</p> <p>Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase</p> <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidiv - schweres Rezidiv <p>Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase</p> <p>Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase</p> <p><u>Durchschnittliche OCS-Dosisreduktion</u></p> <p>Hauptanalysen Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Tagesdosis (W49-52)</p> <ul style="list-style-type: none"> - OCS-Dosis = 0 mg/Tag - OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag - OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag <p>Supportive Analysen Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p><u>Krankheitsaktivität anhand BVAS</u> Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)</p> <p>Anteil Patient:innen mit BVAS-Score = 0 (W52)</p>

Nutzendimension	Endpunkte
	<p><u>Asthmasymptomatik anhand ACQ-6</u> Veränderung des ACQ-6-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6-Score um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22</u> Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Vaskulitische Organschädigung anhand VDI</u> Veränderung des VDI-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI-Score von 15 % oder mehr (W52)</p> <p><u>Symptomschwere anhand PGI-S</u> Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um mind. 15 % (W52)</p> <p><u>Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6)</u> Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) um mind. 15 % (W52)</p>
Lebensqualität	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2</u> Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2 um 15 % (W52) Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychischer Summenscore (MCS) - Körperlicher Summenscore (PCS)
Sicherheit	<p><u>Sicherheit</u> Gesamtraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Nicht schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwerwiegende UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE, die zur Hospitalisierung führten • Jegliche UESI/SMQ • Nicht schwere UESI/SMQ • Schwere UESI/SMQ • Schwerwiegende UESI/SMQ

Nutzendimension	Endpunkte
	Zusätzlich erfolgt eine detaillierte Darstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT^a • Schwere UE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • SUE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (nur deskriptiv)
a: beinhaltet Gesamtrate UE ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ in einem Studienarm Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mortalität

Per definitionem ist Mortalität ein patientenrelevanter Endpunkt (3). Dieser Endpunkt wurde in der zugrundeliegenden Studie dieses Dossiers nicht explizit präspezifiziert. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Morbidität

Remission

Operationalisierung

In der MANDARA-Studie war die Remission als steroidsparende Remission (org. main remission) definiert durch das Vorliegen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 und einer OCS-Dosis (d.h. Prednison/Prednisolon oder äquivalente Dosis) von maximal 4 mg/Tag (Hauptanalyse und primärer Endpunkt). Eine weitere Analyse erfolgte für die steroidsparende Remission (org. supportive remission) definiert als ein BVAS von 0 und eine OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag (9, 15). Die steroidsparende Remission ist definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag (wenn ein/e Patient:in eine Remission erreicht hatte und bei einer späteren Visite einen BVAS = 1 aufwies, der keine Erhöhung der OCS-Dosis über 4 mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag erforderte, wurde davon ausgegangen, dass der/die Patient:in sich weiterhin in einer Remission befand). Zusätzlich wurde für diese Nutzenbewertung eine Posthoc-Analyse für eine steroidfreie Remission, definiert durch einen BVAS von 0 und eine OCS-Dosis = 0 mg/Tag, durchgeführt.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Hauptanalysen

Anteil Patient:innen mit Remission

- zu W36 und 48
- W52
- innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Dargestellt werden jeweils:

- Steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag)
- Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag)
- Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS $\leq 7,5$ mg/Tag)

Supportive Analysen

- Einzelkomponenten zu den genannten Zeitpunkten:
 - Anteil Patient:innen mit BVAS = 0
 - Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis:
 - = 0 mg/Tag
 - ≤ 4 mg/Tag
 - $\leq 7,5$ mg/Tag

Für die Auswertung der OCS-Dosisreduktion als Teilkomponente der Remission gingen abweichend von der unter dem Endpunkt OCS-Dosisreduktion beschriebenen Methodik die Werte bezogen auf einen einzelnen Zeitpunkt (=Visite) in die Analyse ein.

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) definiert eine Remission als das Fehlen einer Krankheitsaktivität, welche durch typische Anzeichen, Symptome oder andere Merkmale von aktiven ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) charakterisiert ist, und mit oder ohne eine immunsuppressive Therapie besteht (13). Zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität empfiehlt die EULAR die Verwendung des BVAS, welcher häufig in klinischen Studien verwendet wird (13, 16). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ der DGRh wird der BVAS empfohlen (17). Der BVAS ist somit ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität.

Für eine gesicherte Remission muss die Abwesenheit der Krankheitsaktivität bei einer stabilen und geringen OCS-Dosis bestehen, die gemäß EULAR unter 7,5 mg (sogenannte Cushing-Schwelle) liegen sollte (13). Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) formuliert hingegen einen Zielkorridor von 5 bis 7,5 mg/Tag nach 12 Wochen (17). Eine dauerhafte OCS-Dosis ab 10 mg/Tag ist regelhaft mit einem erhöhten Schadensrisiko verbunden (18).

Außerdem scheint die kumulative OCS-Dosis eines/r Patient:in eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von OCS-Nebenwirkungen zu spielen. In einer prospektiven Studie an AAV-Patient:innen wurde die Toxizität einer OCS-Behandlung in Abhängigkeit von der kumulativen OCS-Dosis anhand des Glukokortikoid-Toxizitäts-Indexes (GTI) bewertet. Dieser Index ist in der Indikation Asthma validiert und berücksichtigt diverse OCS-bedingte Toxizitäten in neun Domänen wie bspw. Infektionen, mineralische Knochendichte oder neuropsychiatrische Auswirkungen mithilfe von 47 Items. Bei Patient:innen mit einer kumulativen OCS-Dosis ab 935 mg lag die Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Veränderung der GTI-Werte – sprich einer Glukokortikoid-induzierten Toxizität – bei 80 % (6).

Auch Leitlinien in verwandten Indikationsgebieten wie dem eosinophilen Asthma empfehlen die OCS-Gabe in der niedrigsten wirksamen Dosis und möglichst zeitlich begrenzt, um die beträchtlichen kumulativen Nebenwirkungen einer dauerhaften Anwendung zu minimieren (19).

Eine freiwillige Substudie zur MANDARA-Studie erfragte auf Basis von zwei 60-minütigen, halbstrukturierten Telefoninterviews während der DB-Phase die Motivation zur Teilnahme an der Studie. Als häufigster Grund wurde von 31,4 % der Teilnehmer:innen im ersten Telefoninterview (7-21 Tage nach Behandlungsstart, N = 35) die Beendigung der OCS-Einnahme und von 17,1 % die Reduktion der OCS-Einnahme genannt (20). Dies zeigt, dass eine Reduktion der OCS-Tagesdosis nicht nur unter 7,5 mg, sondern auch die weitere Senkung im Idealfall bis auf 0 mg/Tag aus Patientensicht ein zentrales Therapieziel darstellt.

Neben einer Reduktion der OCS-Dosis unter die Cushing-Schwelle (7,5 mg/Tag) wird auch vom G-BA eine Reduktion auf 0 mg/Tag als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung OCS-induzierter Nebenwirkungen angesehen (21).

In der dieser Bewertung zugrunde liegenden MANDARA-Studie wurde auf Basis dieser Erkenntnisse und der generellen Empfehlung, OCS in möglichst geringer Dosierung und über einen möglichst kurzen Zeitraum zu verabreichen, zusätzlich zum Schwellenwert von 7,5 mg OCS/Tag eine konservativere Definition der Remission mit einer OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag bzw. = 0 mg/Tag verwendet, als patientenrelevant angesehen und durch die Verwendung in der MIRRA-Studie (Nutzenbewertung zu Mepolizumab bei EGPA) zunehmend relevant wird. Eine tägliche OCS-Dosis von 0 mg/Tag unter Abwesenheit von Krankheitsaktivität (BVAS = 0) würde hierbei den maximalen Therapieerfolg darstellen.

Die Remission zu W36 und 48 stellt den prädefinierten primären Endpunkt der MANDARA Studie dar. Der Endpunkt Remission erfasst den BVAS sowie die tägliche OCS-Dosis und wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen (1). Durch die Ermittlung über zwei Zeitpunkte im Abstand von zwölf Wochen wird die Dauerhaftigkeit der Remission erfasst. Der sekundäre Endpunkt der Remission innerhalb der ersten 24W mit Erhalt bis W52 wird darüber hinaus ergänzend dargestellt.

EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung

Operationalisierung

Ein **EGPA-Rezidiv** wird definiert als Verschlechterung oder Fortbestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite und wird charakterisiert durch (15):

- aktive Vaskulitis (BVAS > 0) ODER
- aktive Asthmasymptome und/oder -zeichen mit einer entsprechenden Verschlechterung im Asthma Control Questionnaire (6-Item-Version) (ACQ-6) (im Vergleich zum letzten Ergebnis) ODER
- aktive Nasen- und/oder Nebenhöhlenerkrankung mit einer entsprechenden Verschlechterung bei mindestens einer der sinunasalen Symptomfragen (im Vergleich zur letzten Bewertung)

die einen der folgenden Punkte rechtfertigen:

- eine Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag Prednisolon ODER
- eine Erhöhung der Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Therapie ODER
- ein Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der EGPA

Bei Verdacht auf ein EGPA-Rezidiv soll der/die Patient:in zu einer außerplanmäßigen Visite vorstellig werden. Eine BVAS-Bewertung wird zum Zeitpunkt des Rezidivs oder so schnell wie möglich danach durchgeführt. Der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs wird definiert als Zeitpunkt:

- der Erhöhung der OCS-Dosis und/oder
- der Dosiserhöhung oder des Hinzufügens der immunsuppressiven Therapie und/oder
- des Krankenhausaufenthalts in Verbindung mit der Verschlechterung der EGPA

Die Prüffärzt:innen müssen Details zu jedem Rezidivereignis im electronic case report form (eCRF) von Baseline (Visite 2) bis zum Studienabbruch oder der Ende der Behandlung (EOT)-Visite aufzeichnen. Dazu zählen z. B. Details zum BVAS, Asthma oder zur sinunasalen Erkrankung, die zum Rezidiv geführt haben, mit Angabe der erforderlichen Intervention(en) z. B. Erhöhung der OCS-Dosis, Einsatz oder Änderung einer immunsuppressiven Therapie oder Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts.

Ein **schweres EGPA-Rezidiv** wird definiert als:

- jedes organbedrohende oder lebensbedrohliche EGPA-Ereignis ODER
- $BVAS \geq 6$ (mindestens zwei beteiligte Organsysteme zusätzlich zu allgemeinen Symptomen, sofern vorhanden [Myalgie, Arthralgie/Arthritis, Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ oder Gewichtsverlust > 2 kg]) ODER
- ein Asthma-Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert ODER
- ein sinunasales Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert.

Zur Auswertung der **Hospitalisierung** werden der Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase sowie die jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase dargestellt.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Zeit bis zum ersten Rezidiv

Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase

Dargestellt werden jeweils:

- Rezidiv
- schweres Rezidiv

Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase

Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Leitlinien definieren ein Rezidiv als Wiederauftreten von klinischen Zeichen oder Symptomen, die auf eine aktive Erkrankung zurückzuführen sind, nach einer Zeit der Remission (13, 14). Ergänzend benennen Emmi et al. die Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung oder die Einleitung oder eine Dosiserhöhung eines Immunsuppressivums als Rückfall-Kriterium (14). Die Kriterien zur Erfassung eines Rezidivs in der MANDARA-Studie sind gut geeignet, um diese Leitlinien-Definitionen im kontrollierten Umfeld abbilden zu können.

Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Rezidive in den ersten sechs Monaten nach Eintreten der Remission auftreten (16). Ein Großteil der Betroffenen muss aufgrund des Rezidivs ins Krankenhaus (22). Die Rezidiv-freie Zeit sowie die jährliche Rezidivrate sind wichtige Parameter für die Erfassung des Behandlungserfolgs (13). Aufgrund der direkten Wahrnehmbarkeit der Verschlechterung der Symptome und Zunahme der Krankheitsaktivität durch den/die Patient:in sind die Endpunkte zum EGPA-Rezidiv direkt patientenrelevant.

Endpunkte zur Hospitalisierung sind gemäß den Vorgaben des G-BA per se patientenrelevant (1).

Durchschnittliche OCS-Dosisreduktion

Operationalisierung

Die minimal wirksame OCS-Dosis ist definiert als eine Stufe (gemäß Stufenplan Appendix H des Studienprotokolls) über der Dosis, bei der das erste Rezidiv auftritt. Die Patient:innen der MANDARA-Studie müssen für mindestens vier Wochen vor Baseline (Visite 2) auf einer stabilen OCS-Dosis von $\geq 7,5$ mg/Tag (aber nicht > 50 mg/Tag) eingestellt sein, um in die Studie aufgenommen zu werden (15). Zwischen Baseline (Visite 2) und Woche 4 (Visite 4) müssen die Patient:innen diese stabile OCS-Dosis beibehalten (falls erforderlich, sind Anpassungen nach oben im Rahmen des klinischen Managements des/der Patient:in zulässig). Ab Woche 4 nach Studienbeginn (Visite 4) sollte die OCS-Dosis bei einem BVAS-Wert von null entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Dazu wird ein Stufenplan zur Dosisreduktion definiert, der eine OCS-Dosisreduktion alle zwei Wochen vorsieht, mit dem Ziel eine Prednison/Prednisolon-Dosis von ≤ 4 mg/Tag zu erreichen (Appendix H des Studienprotokolls) (15).

Sobald ein/e Patient:in eine Prednisolon/Prednison-Dosis von 4 mg/Tag erreicht hat, sollte der Prüfarzt/die Prüfarztin die Dosis weiter verringern, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist, und zwar in Schritten von 0,5 bis 1 mg alle zwei Wochen. Eine Erhöhung der OCS-Dosis ist innerhalb des Bereichs von 0 bis 4 mg zulässig, ohne dass dies zwangsläufig als Rezidiv definiert wird. Diese Definition wurde gewählt, da einige Patient:innen, die langfristig OCS einnehmen, häufig resistent gegen ein vollständiges Absetzen der Therapie und anfällig für eine Nebennierenunterfunktion sind. Wenn der/die Patient:in eine OCS-Dosis von 0 bis 3,5 mg erreicht hat, wird die minimal wirksame Dosis als 4 mg Prednisolonäquivalent pro Tag definiert (15).

Der/die Patient:in wird gebeten, die tägliche OCS-Dosis anzugeben, die in den letzten 24 Stunden während der 52-wöchigen DB-Phase eingenommen wurde. Die tägliche Bewertung des OCS-Verbrauchs wird von dem/der Patient:in jeden Abend vor dem Schlafengehen mit einem elektronischen patientenberichteten Endpunkt (ePRO)-Gerät ausgefüllt. Die von den Patient:innen angegebene OCS-Einnahme und -dosierung werden bei jedem Klinikbesuch/Telefonat überprüft (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Hauptanalysen

Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Tagesdosis (W49-52)

- OCS-Dosis = 0 mg/Tag
- OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag
- OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag

Supportive Analysen

Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Abweichend zur OCS-Dosisreduktion als Teilkomponente der Remission gingen in diese Analyse Durchschnittswerte mehrerer Wochen (z. B. W49 bis W52) in die Analyse ein. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da es den Verlauf der Dosisreduktion repräsentativer abbildet als die Verwendung einzelner Zeitpunkte und die durchschnittliche OCS-Dosis in der MANDARA-Studie prädefiniert war (15).

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Nach internationalen Empfehlungen ist die Anwendung von OCS eine adäquate Möglichkeit zur EGPA-Behandlung (13, 14, 23). Die OCS werden dabei zur Remissionseinleitung und -erhaltung sowie bei der Behandlung von auftretenden Rezidiven verwendet. Jedoch geht eine dauerhafte OCS-Therapie mit Nebenwirkungen einher, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patient:innen auswirken können. Bei einer dauerhaften Gabe von OCS ist das Risiko für chronische Organschäden erhöht (24-28). Mit OCS behandelte Asthmapatient:innen haben gegenüber Patient:innen, die keine OCS-Therapie erhalten, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen. Es treten bspw. Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Diabetes und Osteoporose, die Knochenbrüche und Verformungen der Wirbelsäule zur Folge haben können, auf (24-26, 28). Diese Evidenz zum Auftreten von Folgeerkrankungen lässt sich auf die MANDARA-Studienpopulation übertragen, in der alle Patient:innen Asthma als Komorbidität aufwiesen.

Aktuelle Publikationen deuten bereits auf eine Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf Patient:innen mit AAV (inkl. EGPA-Patient:innen) hin. So spielt die kumulative OCS-Dosis auch in dieser Indikation eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von OCS-Nebenwirkungen (6). Eine dauerhafte OCS-Dosis ab 10 mg ist mit einem erhöhten Schadensrisiko verbunden (18).

AAV-Patient:innen äußerten selbst Bedenken hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen der OCS und der Unsicherheit bei der Dosisreduzierung (29). Eine freiwillige Substudie zur MANDARA-Studie erfragte auf Basis von zwei 60-minütigen, halbstrukturierten Telefoninterviews während der DB-Phase die Motivation zur Teilnahme an der Studie. Als häufigster Grund wurde von 31,4 % der Teilnehmer:innen im ersten Telefoninterview (7-21 Tage nach Behandlungsstart, N = 35) die Beendigung der OCS-Einnahme und von 17,1 % die Reduktion der OCS-Einnahme genannt (20).

Daher ist eine Reduktion der Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis oder ein vollständiges Absetzen der OCS eines der wichtigsten Therapieziele bei Patient:innen mit EGPA (14, 23). Auch nach Auffassung des G-BA wird die Reduktion der OCS-Dosis unter die sogenannte Cushingschwelle ($\leq 7,5$ mg/Tag) sowie das Absetzen der OCS (OCS-Dosis = 0 mg/Tag) als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen (21). Eine tägliche OCS-Dosis von 0 mg/Tag unter Abwesenheit von Krankheitsaktivität (BVAS = 0) stellt somit den maximalen Therapieerfolg dar.

Krankheitsaktivität anhand BVAS

Operationalisierung

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt unter Verwendung des BVAS Fragebogens, welcher von Prüfärzt:innen ausgefüllt wird (15). Der BVAS erfasst schwere Items (Major Items) und weniger schwere Items (Minor Items), die in neun organsystembasierte Domänen eingeteilt sind, wobei in jeder Domäne die für das jeweilige Organsystem typischen Symptome bzw. Folgeerkrankungen einer Vaskulitis abgefragt werden. Die Domänen umfassen die Bereiche Allgemeinbefinden, Haut, Schleimhäute/Auge, Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Trakt, Thorax, Herz-Kreislauf-System, Abdomen, Niere, und das Nervensystem. Jedes Item wird binär nach Anwesenheit oder Abwesenheit des Symptoms mit 0 oder 1 bewertet und geht gewichtet in einen Score für jede der neun Domänen ein. Es werden sowohl eine persistierende als auch neu aufgetretene bzw. verschlechterte Krankheitsaktivität erfasst. Neu aufgetretene und verschlechterte Krankheitsaktivität werden vergleichsweise stärker bepunktet und gehen gewichtet in einen Score für jede der neun Domänen ein. Aus den domänenspezifischen Scores wird ein übergreifender Gesamtscore (Maximalwert: 63) bestimmt, welcher die Krankheitsaktivität und den Therapiebedarf widerspiegelt. Ein Gesamtscore von 0 bedeutet, dass keinerlei Krankheitsaktivität feststellbar ist.

Der/die Prüfärzt:in muss das BVAS-Formular in Papierform ausfüllen und die Daten zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2) und alle vier Wochen bis zum Ende des ersten Jahres der OLE-Phase (Visite 30), dem Ausscheiden aus der Studie oder der EOT-Visite in das eCRF-BVAS-Modul übertragen. In den folgenden Jahren der OLE-Phase (falls zutreffend) muss der/die Prüfärzt:in den BVAS nur bei außerplanmäßigen Visiten (z. B. im Falle eines Rezidivs) und bei der Visite zum Abbruch der Studienbehandlung (IPD) oder der EOT-Visite ausfüllen (9).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit BVAS-Score = 0 (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der BVAS erlaubt eine Messung der Veränderung der Krankheitsaktivität über die Zeit, wodurch sowohl kurz- als auch langfristige Aktivitäten erfasst werden können (30-32). Der BVAS ist ein für systemische Vaskulitis entwickeltes und vielfach validiertes Instrument (30-32). Er zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit und Sensitivität in allen Organsystemen.

Auch die Korrelation des BVAS, Version 3, mit der ärztlichen Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität sowie der Entscheidung des Arztes über eine Änderung der Therapie ist gegeben (30-32). Die Nutzung des BVAS wird von europäischen und deutschen Fachgesellschaften empfohlen (13, 17).

Der BVAS wird verwendet, um das aktuelle Ansprechen auf die Therapie zu bewerten und die Aktivität der AAV einzuschätzen, auf deren Basis Therapieentscheidungen getroffen werden (17). Der BVAS ist ein gängiger und validierter Index in klinischen Studien (30, 33). Zudem ist der BVAS sensitiv für Veränderungen in der Krankheitsaktivität und kann zwischen verschiedenen Krankheitszuständen wie Remission und aktiven Phasen unterscheiden (34).

Systemische Vaskulitiden, wie die EGPA, sind komplexe und potenziell schwerwiegende Erkrankungen, die verschiedene Organsysteme betrifft. Mittels BVAS werden nicht nur unmittelbar wahrnehmbare Symptome dieser Erkrankungen erfasst, sondern übergreifend auch Komplikationen wie z. B. Niereninsuffizienz oder Kardiomyopathie. Diese Komplikationen können in der Regel nicht durch die Patient:innen selbst festgestellt und benannt werden, da sie sich durch eine Reihe von unterschiedlichen Symptomen äußern, die oft unspezifisch sind. So reichen z. B. die Symptome einer verminderten Nierenfunktion von allgemeinem Unwohlsein, Müdigkeit und Appetitlosigkeit bis hin zu Ödemen und Hämaturie. Oft werden für eine sichere Diagnose auch Laborparameter wie Serumkreatinin oder eine Urinanalyse benötigt. Daher erfolgt die Bewertung mehrerer Items des BVAS unter Heranziehung von Laborparametern oder bildgebenden Verfahren, die nicht per se patientenrelevant, jedoch zur Bestätigung schwerwiegender Komplikationen erforderlich sind.

Diese schwerwiegenden Komplikationen sind von großer Bedeutung für Patient:innen mit EGPA, da sie zu irreversiblen Schäden führen und lebensbedrohlich werden können (13).

Vollständige Symptomfreiheit ist für Patient:innen von besonderer Relevanz. Auch der G-BA stuft die vollständige Symptomfreiheit (BVAS = 0) als patientenrelevanten Endpunkt ein (1).

Insgesamt betrachtet wird die mittels BVAS erfasste Krankheitsaktivität im vorliegenden Dossier als patientenrelevant angesehen.

Asthmasymptomatik anhand ACQ-6

Operationalisierung

Die Beurteilung der Asthmasymptomatik erfolgte unter Verwendung des ACQ-6 Patientenfragebogens. Der ACQ-6 bewertet die Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptome (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) der Patient:innen, sowie die Einnahme kurzwirksamer Beta-Agonisten (SABA) als Bedarfsmedikation (35). Der ACQ-6 besteht aus sechs Fragen, die alle gleichgewichtet sind und auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert bzw. keine Beeinträchtigung/Einschränkung) bis 6 (schlecht kontrolliert bzw. totale Beeinträchtigung/Einschränkung) bewertet werden. Die 6. Frage erfasst die Anzahl der Einnahmen von SABA innerhalb der letzten Woche.

Ein aus dem ACQ-6 ermittelter Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen $0,75$ und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben (36). Eine Änderung von mindestens $0,5$ wird als klinisch relevant angesehen (36).

Der/die Patient:in füllt den ACQ-6 mit dem ePRO-Gerät zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2) und alle sieben Tage bis zur Visite 17 der DB-Phase aus. Im Falle einer außerplanmäßigen sowie der IPD-Visite wird der Fragebogen während der DB-Phase ebenfalls vor Ort ausgefüllt. In der OLE-Phase wird der Fragebogen alle 28 Tage bis zur Visite 30 sowie bei der IPD/EOT-Visite ausgefüllt. Jegliche Bewertungen, die vor der Visite nicht abgeschlossen wurden, werden während der Visite vor Ort, vor allen anderen Studienaktivitäten, vervollständigt (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des ACQ-6-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6-Score um mind. 15 % (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der ACQ-6 ist eine Version des standardisierten und validierten Fragebogens zur Asthmakontrolle (ACQ) (35, 37). Alle eingeschlossenen Studienpatient:innen in der MANDARA-Studie haben Asthma als Komorbidität (15). Eine unzureichende Kontrolle der Asthmasymptome ist für Patient:innen von besonders hoher Relevanz, da sie gemäß Global Initiative for Asthma (GINA)-Leitlinie mit einem erhöhten Risiko für Asthmaexazerbationen verbunden ist (38). Das Ausmaß des Einsatzes von Notfallmedikationen in Form von SABA spiegelt dabei gemäß Protokoll akute Symptomverschlechterungen wider und ist daher ebenfalls direkt patientenrelevant. Daher wird im vorliegenden Dossier der Endpunkt Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 als patientenrelevant angesehen.

Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22

Operationalisierung

Der sinunasale Outcome Test-22 (SNOT-22) ist ein Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der spezifischen Symptome und der Lebensqualität von Patient:innen mit chronischer Rhinosinusitis (39, 40). Er besteht aus 22 Fragen zu Symptomen sowie sozialen und emotionalen Konsequenzen, die auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 5 (maximale Symptomstärke) bewertet werden, so dass ein Gesamtscore zwischen 0 und 110 erreicht werden kann. Ein höherer Gesamtscore bedeutet eine stärkere Ausprägung der Symptomatik und damit auch einen größeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen (40).

Der/die Patient:in füllt den SNOT-22 mit dem ePRO-Gerät zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2), alle 28 Tage bis zur Visite 7, alle 84 Tage von Visite 7 bis Visite 17 und der IPD-Visite der DB-Phase aus. In der OLE-Phase wird der Fragebogen alle 84 Tage bis zur Visite 30 sowie bei der IPD/EOT-Visite ausgefüllt.

Jegliche Bewertungen, die vor der Visite nicht abgeschlossen wurden, werden während der Visite vor Ort, vor allen anderen Studienaktivitäten, vervollständigt (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um mind. 15 % (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der SNOT-22 Fragebogen ist zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität bei Rhinosinusitis validiert und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung (39). Die Symptome einer Rhinosinusitis sind für die Patient:innen unmittelbar spürbar und erlebbar und haben einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der MANDARA-Studie wiesen über 90 % der Studienteilnehmer:innen sinunasale Abnormalitäten auf (9). Laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Mepolizumab-Addendum sind diese ein typisches Symptom der EGPA-Erkrankung, so dass auch das IQWiG und der G-BA in diesem früheren Bewertungsverfahren den SNOT-22 zur Nutzenbewertung in EGPA herangezogen haben (41). Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Sinunasale Symptomatik anhand des SNOT-22-Scores im vorliegenden Dossier als patientenrelevant angesehen.

Vaskulitische Organschädigung anhand VDI

Operationalisierung

Die im Verlauf der EGPA auftretende Vaskulitis führt aufgrund verminderter Blutversorgung zu Organschädigungen, die die Funktionsfähigkeit der betroffenen Organe dauerhaft negativ beeinflussen können. Zur Erhebung des Ausmaßes von Organschädigungen wird der Vasculitis Damage Index (VDI) verwendet (42). Gemeint sind irreversible Veränderungen im Sinne einer Narbenbildung (43), bei denen eine Therapieintensivierung zu keiner Besserung führen kann. Der VDI kann im Gegensatz zum BVAS-Score nicht abnehmen. Ein gleichbleibender Score zeigt, dass es zu keiner Verschlechterung kam. Je größer der VDI im Verlauf, desto größer ist die Schädigung im Beobachtungsintervall. Der VDI ist ein speziell für Vaskulitis entwickelter Fragebogen, welcher von Prüffärzt:innen ausgefüllt wird und die Schädigungen anhand von 64 Items, eingeteilt in 11 Organsystem-Kategorien, ermittelt (42). Eine Schädigung ist dabei definiert als das Bestehen eines medizinischen Vorkommnisses über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten nach Beginn der Vaskulitis. Für jedes Item wird das Vorliegen einer Schädigung bewertet und für jede vorliegende Schädigung ein Punkt vergeben, so dass ein Gesamt-Score von 0 Punkten (keine Schäden) bis maximal 64 Punkten erreicht werden kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im weiteren Verlauf abgeklungen ist, fließt bei nachfolgenden Bewertungen weiterhin in den Gesamt-Score mit ein, so dass der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen kann.

Der/die Prüffärzt:in füllt das VDI-Formular in Papierform aus und überträgt die Daten zur Baseline (Visite 2), Visite 9 und Visite 17 und der IPD-Visite in der DB-Phase in das eCRF-VDI-Modul.

Im ersten Jahr der OLE-Phase muss der/die Prüffärzt:in das VDI bei Visite 23, Visite 29 und bei IPD/EOT-Visite ausfüllen. In den folgenden Jahren der OLE-Phase (falls zutreffend) muss der/die Prüffärzt:in den VDI bei Visite 43, Visite 56, Visite 256, Visite 308, Visite 360, bei außerplanmäßigen Visiten und bei der IPD/EOT-Visite ausfüllen (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des VDI-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI-Score von 15 % oder mehr (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der VDI stellt ein vielfach validiertes Instrument zur Erfassung von Organschädigungen bei Patient:innen mit Vaskulitis dar (42, 44, 45). In den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften wird der VDI als Instrument zur therapiebegleitenden Bewertung empfohlen (13, 23). Die Organschäden werden beim VDI nicht nur über unmittelbar wahrnehmbare Symptome, sondern teilweise mittels Vitalparametern, bildgebender Verfahren und Laborparametern (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Proteinurie und Hypertonie) erhoben. Diese tragen zu einem sicheren Erkennen von Organschäden und zur Abgrenzung von unkomplizierten Ursachen der häufig unspezifischen, von dem/der Patienten/in wahrnehmbaren Symptomatik bei. Vaskulitische Organschädigungen an sich werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (1). Da Organschäden im VDI kumulativ erfasst werden (s. Operationalisierung), kann der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen. Diese Erfassung der Organschäden ist klinisch zwar nicht für eine Therapieentscheidung relevant, stellt aber eine geeignete Erfassung der kumulativen Krankheitslast dar.

Symptomschwere anhand PGI-S

Operationalisierung

Die Erhebung der Symptomschwere erfolgte unter Verwendung des Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Fragebogens. Der PGI-S dient der globalen Einschätzung der Krankheits-symptomschwere durch die Patient:innen zu einem bestimmten Zeitpunkt (46). Der PGI-S besteht aus einem Item, welches auf einer sechsstufigen kategoriellen Antwortskala von 0 (keine Symptome) bis 5 (sehr starke Symptome) bewertet wird (47).

Der/die Patient:in füllt den PGI-S mit dem ePRO-Gerät zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2), alle sieben Tage bis zur Visite 17 und der IPD-Visite der DB-Phase aus. Jegliche Bewertungen, die vor der Visite nicht abgeschlossen wurden, werden während der Visite vor Ort, vor allen anderen Studienaktivitäten, vervollständigt (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um mind. 15 % (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Die Patient Global Impression Skala ist das patientenberichtete Gegenstück zur Clinical Global Impression Skala des National Institute of Mental Health (48). PGI-S ist in vielen Sprachen verfügbar und in verschiedenen Indikationen validiert (49-51). Der PGI-S gibt die subjektive Einschätzung der Symptomatik durch die Patient:innen selbst wieder und stellt damit einen gemäß §2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevanten Endpunkt dar. Die anhand von PGI-S erhobene Symptomschwere wird vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (1).

Aktivitätseinschränkung anhand WPAI

Operationalisierung

Zur Erfassung der Arbeits- und Aktivitätseinschränkung wurde der Work Productivity and Activity Impairment General Health (WPAI-GH) Version 2.0 Fragebogen verwendet (52). Der WPAI-GH dient der patientenberichteten Erhebung der Fehlzeiten (Absentismus), der Effektivitätsminderung bei der Arbeit (Präsentismus), des Gesamt-Produktivitätsverlustes (Absentismus + Präsentismus) und der Beeinträchtigung der Alltagsaktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme über die letzten 7 Tage. Der WPAI-GH Fragebogen besteht aus 6 Items: ein Ja/Nein Item, drei offene Items und zwei Items mit Likert-Skala. Die Likert-Skala reicht jeweils von 0 (keine Auswirkungen gesundheitlicher Probleme auf die Arbeit/Aktivität) bis 10 (vollständige Arbeits- oder Aktivitätsverhinderung). Die Scores für Absentismus, Präsentismus, Gesamt-Produktivitätsverlust und Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund gesundheitlicher Probleme werden als Prozentsatz der Beeinträchtigung dargestellt, wobei ein höherer Prozentsatz auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweist (53, 54).

Der/die Patient:in füllt den WPAI-GH mit dem ePRO-Gerät zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2), alle 28 Tage von Visite 2 bis Visite 7, alle 84 Tage von Visite 7 bis Visite 17 und der IPD-Visite der DB-Phase aus. In der OLE-Phase wird der Fragebogen alle 84 Tage bis zur Visite 30 sowie bei der IPD/EOT-Visite ausgefüllt. Jegliche Bewertungen, die vor der Visite nicht abgeschlossen wurden, werden während der Visite vor Ort, vor allen anderen Studienaktivitäten, vervollständigt (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Zum Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) werden in diesem Dossier nur die patientenrelevanten Ergebnisse zur Aktivitätsbeeinträchtigung (Frage 6) dargestellt.

Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) um mind. 15 % (W52)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Das WPAI-Instrument steht in einer General Health Variante sowie in erkrankungsspezifischen Varianten zur Verfügung. Es ist in vielen Sprachen verfügbar und in verschiedenen Indikationen validiert (52, 53, 55, 56). Eine Einschränkung der Alltagsaktivität ist für Patient:innen unmittelbar spürbar und spiegelt eine erhöhte Gesamtmorbidität wider. Neben den körperlichen Einschränkungen kann sie sich negativ auf die psychische Gesundheit der Patient:innen auswirken (8, 57). Sie hat einen negativen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen und wird somit als direkt und indirekt patientenrelevant angesehen. Auch das IQWiG und der G-BA haben im Nutzenbewertungsverfahren zu Mepolizumab bei EGPA die Patientenrelevanz der Aktivitätseinschränkung anhand WPAI als patientenrelevant anerkannt (41).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2

Operationalisierung

Der Short Form-36 Version 2 (SF-36v2) Acute Recall Fragebogen ist ein generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität (58, 59). Er besteht aus 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der Lebensqualität und bezieht sich auf den Zustand in der letzten Woche. Aus den ersten 35 Fragen wird ein 8-Domänen-Profil erstellt, wobei die Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit umfassen. Die letzte Frage bezieht sich auf die Gesundheitsveränderung zwischen dem aktuellen Zustand und dem Zustand vor einer Woche. Aus den ersten acht Domänen werden Summenscores für die körperliche Gesundheit (Physical Component Score, PCS) sowie für die mentale Gesundheit (Mental Component Score, MCS) berechnet, die eine breitere Bewertung der körperlichen und mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Der/die Patient:in füllt den SF-36v2 mit dem ePRO-Gerät zum Screening (Visite 1), zur Baseline (Visite 2), sieben Tage nach der Visite 2 (Visite 3), alle 28 Tage von Visite 3 bis Visite 7, alle 84 Tage von Visite 7 bis Visite 17 und der IPD-Visite der DB-Phase aus. In der OLE-Phase wird der Fragebogen alle 84 Tage bis zur Visite 30 sowie bei der IPD/EOT-Visite ausgefüllt. Jegliche Bewertungen, die vor der Visite nicht abgeschlossen wurden, werden während der Visite vor Ort, vor allen anderen Studienaktivitäten, vervollständigt (15).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52)

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2 um 15 % (W52)

Dargestellt werden jeweils:

- Psychischer Summenscore (MCS)
- Körperlicher Summenscore (PCS)

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen, der in mehreren allgemeinen sowie krankheitsspezifischen Varianten als auch in verschiedenen Sprachen vorliegt. Es handelt sich um ein validiertes Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das in vielen Indikationen zur Anwendung kommt (60). Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36 wird vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt empfohlen (1).

Der SF-36 Fragebogen berücksichtigt sowohl die körperliche Funktionsfähigkeit als auch das psychische Wohlbefinden. EGPA-Patient:innen leiden an vielfältigen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rhinosinusitis, Bauchschmerzen und Atemnot (vor allem bei Beteiligung der Lunge und des Herzens). Diese Symptome beeinträchtigen die Patient:innen in verschiedenen Bereichen ihres Alltags und beeinflussen damit die Lebensqualität. Die Erfassung von Auswirkungen der Erkrankung auf die verschiedenen Lebensbereiche mittels SF-36 in der Indikation EGPA ist daher patientenrelevant.

Sicherheit

Operationalisierung

Alle UE, die im Rahmen der Studie erfasst wurden, sind als klinisch relevant zu bewerten. Sie wurden nach internationalen Standards der guten klinischen Praxis im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 gemäß Data Management Plans dokumentiert.

Ein UE ist definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes bei einem/einer Patient:in einer klinischen Studie, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde und die nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z. B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z. B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z. B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein.

Der Begriff UE umfasst sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende UE und kann auch eine Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Ereignisses umfassen. Ein UE kann zu jeder Zeit auftreten, auch wenn keine Studienbehandlung verabreicht wurde.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt und welches eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt

- führt zum Tod,
- ist sofort lebensbedrohlich,
- erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung,
- führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit,
- ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler,

- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:innen gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Outcomes zu verhindern.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

Gesamtraten:

- jegliche UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- nicht schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- schwerwiegende UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE, die zur Hospitalisierung führten
- Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)/ Standardised MedDRA Queries (SMQ)
- nicht schwere UESI/SMQ
- schwere UESI/SMQ
- schwerwiegende UESI/SMQ

Zusätzlich erfolgt eine detaillierte Darstellung der UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT):

- jegliche UE $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT (beinhaltet Gesamtrate UE $\geq 10\%$ Patient:innen und $\geq 1\%$ in einem Studienarm)
- schwere UE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT
- SUE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (nur deskriptiv)

Als UESI/SMQ wurden in der MANDARA-Studie bösartige Neubildungen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Hypersensitivität sowie Helmintheninfektionen (keine Auswertung vorhanden, da keine Helmintheninfektionen auftraten) erhoben.

Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Die UE sind per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Auftreten eines UE kann zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen. Dies kann mit einer Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen. Durch das Auftreten von UE kann die Lebensqualität einer Patientin/eines Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigt werden.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wird bei den Effektgrößen immer Benralizumab (Behandlungsarm im Zähler) gegen Mepolizumab (Behandlungsarm im Nenner) verglichen und zweiseitig getestet.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis des FAS und die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte auf Basis der Sicherheitspopulation. Das FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen. Die Sicherheitspopulation beinhaltet alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der MANDARA-Studie entspricht das FAS der Sicherheitspopulation.

Die Rücklaufquoten wurden für alle patientenberichteten Endpunkte angegeben.

Im vorliegenden Modul 4 werden folgende Daten im Ergebnisteil berichtet:

Kontinuierliche Endpunkte

Die Analyse kontinuierlicher Endpunkte erfolgte Visiten-basiert und wird für das FAS durchgeführt. Wenn Patient:innen zur Baseline keine Werte aufwiesen, konnten sie in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Bei Patient:innen mit einem Baseline-Wert wurden die Werte zu den entsprechenden Visiten berücksichtigt. Tabellarisch wurden die Veränderungen zur Baseline als standardisierte Mittelwerte (Least Square-MW, LS-MW), standardisierte MW-Differenzen (Least Square-MWD, LS-MWD) und zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) mit entsprechendem p-Wert mit Hilfe eines gemischten Modells mit wiederholter Messung (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) geschätzt und dargestellt. Zusätzlich wurde der Anteil der auswertbaren Werte pro Visite dargestellt. Das MMRM enthält den Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie den Baseline-Wert als Kovariate. Hedges'g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet. Ergänzend werden die LS-MW über die Zeit pro Behandlungsarm grafisch dargestellt.

Binäre Endpunkte

Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird das Relative Risiko (RR) herangezogen. Die Darstellung des Odds Ratio (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) erfolgt ergänzend.

Für Remissionsendpunkte, die Einzelkomponenten der Remission sowie für die durchschnittliche OCS-Dosisreduktion wurde das RR über ein log-binomiales Regressionsmodell bestimmt. In den entsprechenden Modellen wurde Behandlungsgruppe sowie die Baselinewerte für BVAS und OCS als Faktoren spezifiziert. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, insbesondere für die Auswertungen zum maximalen Therapieerfolg anhand der bestätigten steroidfreien Remission, sowie um möglichst konsistente Modelle für die Remissionsendpunkte zu gewährleisten, wurde auf weitere Faktoren (bspw. Region) verzichtet. Die Darstellung des OR und RD erfolgt ergänzend anhand unadjustierter Analysen. Konfidenzintervalle für das RR und OR wurden nach Wald, für das ARR nach Newcombe ermittelt.

Für die weiteren binären Endpunkte sowie alle Subgruppenanalysen wurde RR, OR und ARR anhand von unadjustierten Schätzern ermittelt.

Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.

Die tabellarische Darstellung zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer:innen im FAS (N), die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer:innen mit Ereignis pro Behandlungsgruppe sowie die Effektmaße RR, OR und ARR.

Time-to-Event (TTE)-Endpunkte

Die TTE-Analysen wurden auf der Grundlage eines proportionalen Cox-Regressionsmodells mit Behandlung und Behandlungsarm als Faktor berechnet. Die Hazard Ratios (HR) wurden zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI, p-Werten sowie mediane Zeit bis zum Ereignis aus einer Kaplan-Meier Analyse dargestellt. Die Zeit wird in Wochen berechnet.

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer:innen im FAS (N), die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Studienteilnehmer:innen mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Ergänzend zur tabellarischen Darstellung werden außerdem die Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Raten

Das Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binomialen Modell mit Behandlung als Faktor und logarithmierter Dauer der doppelblinden Studienphase als Offsetvariable. Tabellarisch dazu werden die Anzahl der Studienteilnehmer:innen im FAS (N), die Zeit in Jahren in der Studie, Anzahl der Ereignisse sowie die jährliche Rohrate (unadjustierte Rohrate) pro Behandlungsarm dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben.

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

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden.

Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

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.

In der MANDARA-Studie wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt:

- Analyse unter Verwendung der Per-Protocol-Population, bei der Patient:innen aufgrund von wichtigen Protokollabweichungen ausgeschlossen wurden
- Analyse der Patient:innen, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhielten, welche ausschließlich auf die EGPA abzielte

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen können dem Studienbericht der MANDARA-Studie entnommen werden. Sie stützen die Ergebnisse der Hauptanalysen und zeigen somit die Robustheit der präsentierten Ergebnisse (9).

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden für dieses Dossier nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle im Studienprotokoll der Studie MANDARA prädefinierten und für weitere post-hoc definierte Subgruppen wurden die Subgruppenkriterien nach Abschnitt 4.3.1.3.2 angewendet und anschließend Interaktionstests durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt zu überprüfen. Folgende Subgruppen werden dargestellt:

Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen der Studie MANDARA

Kriterium	Subgruppen
Prä-spezifiziert	
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre • > 65 Jahre
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich
BMI	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 30 • > 30
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Japan • Rest der Welt
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch • asiatisch • andere
Eosinophilenzahl	<ul style="list-style-type: none"> • < 150 Zellen/μl • ≥ 150 Zellen/μl
OCS-Dosis zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • < 12 mg/Tag • ≥ 12 mg/Tag
Immunsuppressive Therapie zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
VDI-Score zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • < 5 Punkte • ≥ 5 Punkte
Zeit seit der EGPA-Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 4 Jahre • > 4 Jahre
ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Post-hoc	
Rezidivierende EGPA	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Therapierefraktäre EGPA	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Da für die EGPA kein allgemeingültiges Klassifizierungssystem zur Krankheitsschwere vorliegt, wird die Krankheitsschwere in den vorliegenden Analysen durch bestimmte Merkmalsausprägungen in Subgruppen abgebildet (Eosinophilenzahl, OCS-Dosis, immunsuppressive Therapie, VDI-Score, Zeit seit der EGPA-Diagnose). In der klinischen Praxis wird bei einer Erhöhung der Krankheitsaktivität und schweren Krankheitsverläufen die OCS-Dosis erhöht und zusätzlich Immunsuppressiva eingesetzt bzw. deren Dosis erhöht. Der VDI gibt dem Behandler Informationen über kumulierte, historisch aufgetretene Organmanifestationen. Die Subgruppen OCS-Dosis, immunsuppressive Therapie sowie VDI-Score zur Baseline werden daher als klinisch relevant eingeschätzt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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 (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-8: 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
MANDARA (D3253C00001/ NCT04157348)	ja	ja	laufend	DB: 52 Wochen ^b OLE: mind. 1 Jahr ^a	Benralizumab 30 mg/mL s. c. Q4W Mepolizumab 300 mg/mL s. c. Q4W
<p>a: Die OLE soll jedem:r Patient:in mind. 1 Jahr OL-Behandlung mit Benralizumab 30 mg erlauben. Früher eingeschriebene Patient:innen können länger als 1 Jahr in der OLE verbleiben.</p> <p>b: Der Primary Database Lock erfolgte, nachdem der/die letzte Patient:in die 52-wöchige DB-Phase beendete. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 23.09.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
keine	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

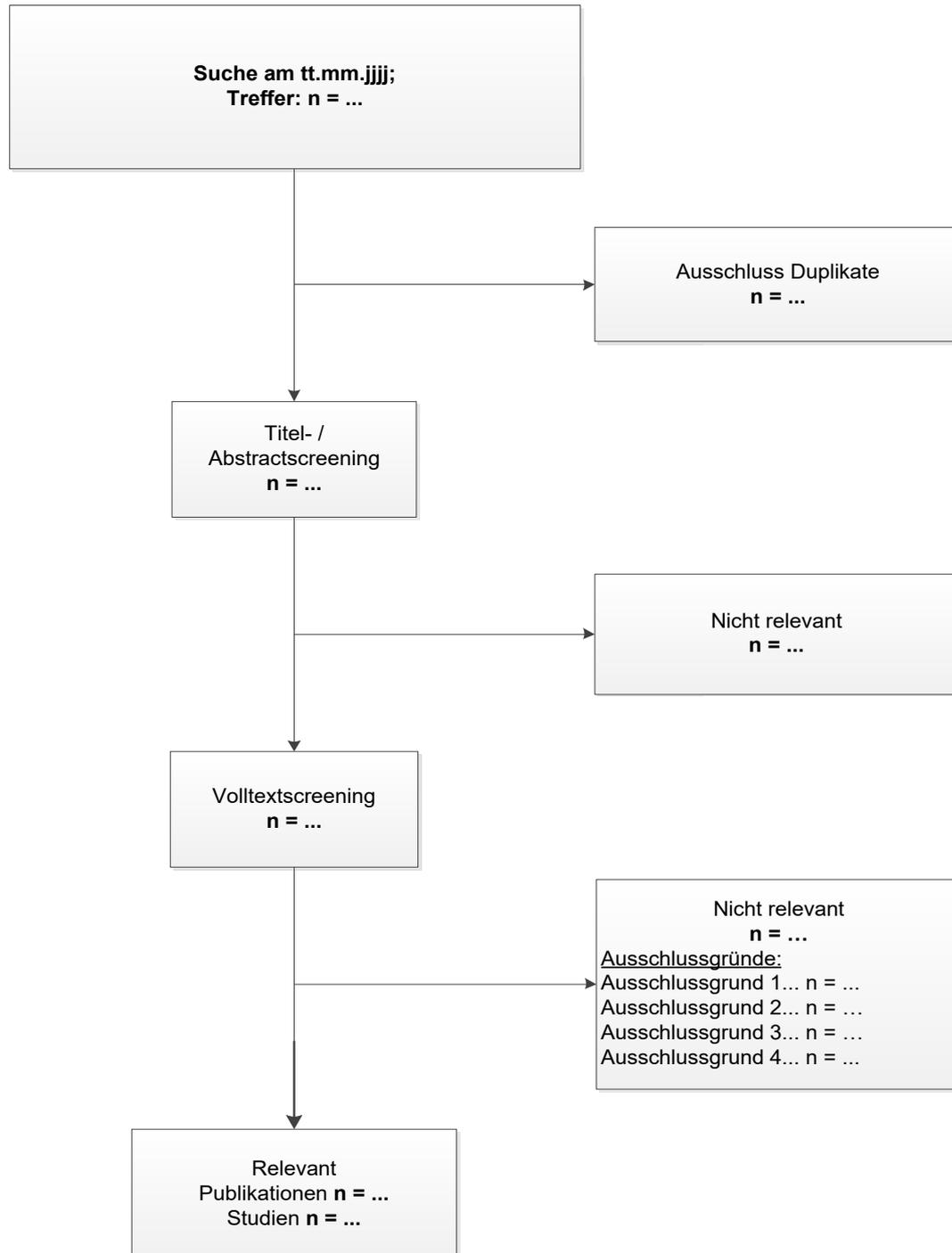


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

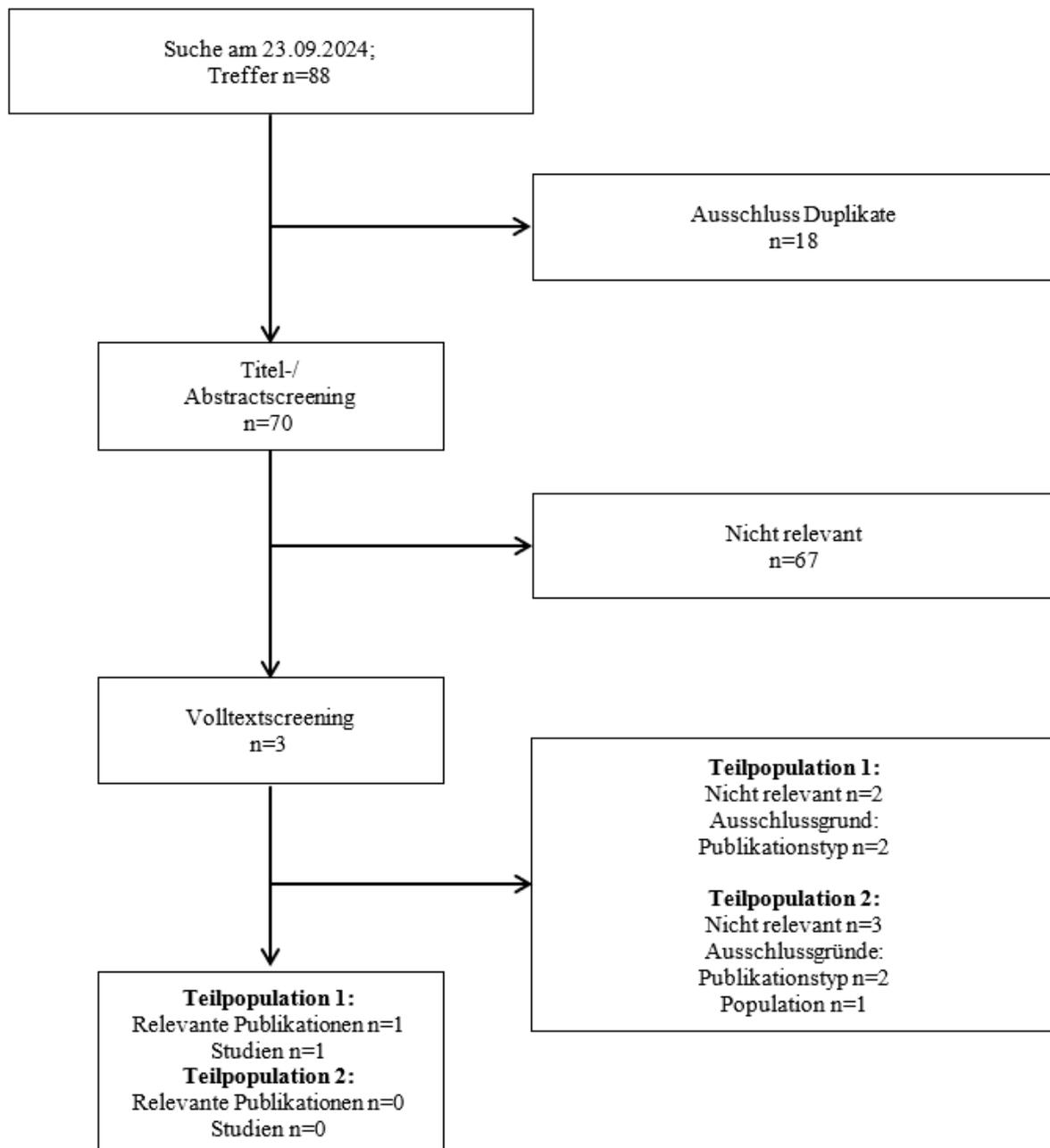


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: 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)
MANDARA	clinicaltrials.gov: NCT04157348 EudraCT 2019-001832-77	ja	ja	laufend ^b
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. b: DB-Phase abgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 23.09.2024 Studienregister, 23.09.2024 Studienergebnisdatenbanken

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – 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 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 23.09.2024

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: 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])
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MANDARA (D3253C00001/ NCT04157348)	ja	ja	nein	ja (9, 61, 62)	ja (63), (64)	ja (65)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MANDARA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, zweiarstig, aktiv-kontrolliert mit anschließender OLE	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer EGPA unter Kortiko- steroidtherapie mit stabiler oder ohne immunsuppressive Therapie	<u>RCT:</u> FAS (n=140): 30 mg Benralizumab s. c. Q4W (n=70) 300 mg Mepolizumab s. c. Q4W (n=70) <u>OLE:</u> 30 mg Benralizumab s. c. Q4W (n=128)	<u>Run-in:</u> 2 Wochen <u>DB-Phase:</u> 52 Wochen <u>OLE:</u> mind. 1 Jahr Finaler Datenschnitt DB-Phase: 10.08.2023	50 Studienzentren in 9 Ländern 29.10.2019 (erste/r Teilnehmer:in) 10.08.2023 (letzte Visite des/der letzten Teilnehmer:in in der DB-Phase) OLE: laufend	<u>RCT:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u> • Anteil Patient:innen, die in Woche 36 und 48 eine Remission erreichten (BVAS = 0 und OCS- Dosis ≤ 4 mg/Tag) <u>Supportiver primärer Endpunkt:</u> • Anteil Patient:innen, die in Woche 36 und 48 eine Remission erreichten (BVAS = 0 und OCS- Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamte akkumulierte Dauer der Remission • Zeit von Randomisierung bis zum ersten EGPA- Rezidiv • Anteil Patient:innen basierend auf der durchschnittlichen OCS- Tagesdosis, W49 bis 52: ○ pro Kategorie

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> ○ pro Kategorie mit prozentualer Reduktion gegenüber Baseline ○ Reduktion von $\geq 50\%$ gegenüber Baseline ○ 100 % Reduktion gegenüber Baseline ○ Reduktion auf ≤ 4 mg/Tag ● Anteil Patient:innen, die einen klinischen Nutzen erzielten Anteil Patient:innen, die ein vollständiges Ansprechen erreichten ● Jährliche Rezidivrate ● Anteil Patient:innen, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission erreichten und den Rest der DB-Phase in Remission blieben. ● Veränderung gegenüber Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ BVAS ○ VDI ○ Lungenfunktionstests

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> ○ ACQ-6 ○ SNOT-22 ○ SF-36v2 ○ PGI-S ○ WPAI ○ Eosinophilenzahl ○ PGI-S ● Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>OLE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remission, Rezidiv, OCS-Einsatz ● ACQ-6 ● SNOT-22 ● SF-36v2 ● WPAI ● Sicherheit und Verträglichkeit
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (9)</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	Begleitmedikation in beiden Behandlungsgruppen
MANDARA	Benralizumab 30 mg 1 mL s. c. Q4W + Placebo zu Mepolizumab dreimal 1 mL s. c. Q4W	<u>bis Woche 48:</u> Mepolizumab 300 mg dreimal 1 mL s. c. Q4W + Placebo zu Benralizumab 1 mL s. c. Q4W	<p><i>Eingeschränkte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inaktive/Todimpfstoffe (z. B. Influenza) • Allergen-Immuntherapie • Immunsuppressive Therapie, stabile Dosis • Therapie mit oralen Kortikosteroiden • Attenuierte Lebendimpfstoffe • Blutprodukte • Vermarktete biologische Produkte <p><i>Nicht erlaubte Begleitmedikation vor dem Screening und während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab, Benralizumab, Dupilumab und Reslizumab • Omalizumab • Rituximab • Immunglobuline (i. v. oder s. c.) • Interferon-α • Anti-TNF-Therapie • Anti-CD52 (Alemtuzumab) • Kortikosteroid-Therapie, > 50 mg/Tag (i. v., i. m. oder s. c.)^a • CYC-Induktionsschema^b • Andere Prüfpräparate (biologische oder nicht-biologische)^c • Acetaminophen^d
<p>a: Nicht erlaubt in den 4 Wochen vor Baseline (Visite 2). b: Patient:innen, die ein CYC-Induktionsschema erhalten haben, können mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von täglichem oralem CYC oder 3 Wochen nach der letzten Dosis von gepulstem i.v. CYC vor der Baseline (Visite 2) in die Studie aufgenommen werden, wenn die WBC vor der Randomisierung $\geq 4 \times 10^9/L$ ist (ggf. im lokalen Labor getestet). c: Als Prüfpräparat gilt jedes Arzneimittel, das in dem Land, in dem es verwendet wird, nicht zum Verkauf zugelassen ist. d: Nicht erlaubt bei Patient:innen mit akuter viraler Hepatitis.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (15)</p>			

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

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
Demographische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
n	70	70	140
Mittelwert	52,0	52,7	52,3
Standardabweichung	13,90	14,38	14,10
Median	55,0	55,0	55,0
Minimum	20	19	19
Maximum	76	79	79
Altersgruppen, n (%)			
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	57 (81,4)	59 (84,3)	116 (82,9)
> 65 Jahre	13 (18,6)	11 (15,7)	24 (17,1)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	45 (64,3)	39 (55,7)	84 (60,0)
Männlich	25 (35,7)	31 (44,3)	56 (40,0)
Abstammung, n (%)			
Weiß	53 (81,5)	57 (85,1)	110 (83,3)
Asiatisch	9 (13,8)	8 (11,9)	17 (12,9)
Andere	3 (4,6)	2 (3,0)	5 (3,8)
Fehlende Angaben ^a	5	3	8
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (6,2)	0 (0,0)	4 (3,0)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	61 (93,8)	67 (100,0)	128 (97,0)
Fehlende Angaben ^a	5	3	8
Region, n (%)			
Nordamerika	16 (22,9)	16 (22,9)	32 (22,9)
Japan	4 (5,7)	4 (5,7)	8 (5,7)
Rest der Welt	50 (71,4)	50 (71,4)	100 (71,4)
BMI (kg/m²)			
n	70	70	140
Mittelwert	25,6	27,2	26,4
Standardabweichung	4,70	5,58	5,21
Median	24,9	26,3	25,6
Minimum	16	19	16
Maximum	37	48	48
≤ 30 kg/m ² (n)	58	51	109
> 30 kg/m ² (n)	12	19	31

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
EGPA-Krankheitshistorie und EGPA-Baseline-Charakteristika			
EGPA-Charakteristika			
Asthma, n (%)			
Ja	70 (100,0)	70 (100,0)	140 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eosinophilie, n (%)			
Ja	70 (100,0)	70 (100,0)	140 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Biopsie Evidenz von Eosinophilen Vaskulitis/Inflammation, n (%)^b			
Ja	20 (28,6)	33 (47,1)	53 (37,9)
Nein	50 (71,4)	37 (52,9)	87 (62,1)
Neuropathie, n (%)^c			
Ja	38 (54,3)	45 (64,3)	83 (59,3)
Nein	32 (45,7)	25 (35,7)	57 (40,7)
Transiente Lungeninfiltrate, n (%)			
Ja	49 (70,0)	43 (61,4)	92 (65,7)
Nein	21 (30,0)	27 (38,6)	48 (34,3)
Sinunasale Anomalie, n (%)			
Ja	63 (90,0)	66 (94,3)	129 (92,1)
Nein	7 (10,0)	4 (5,7)	11 (7,9)
Kardiomyopathie (EKG/MRT), n (%)^d			
Ja	17 (24,3)	13 (18,6)	30 (21,4)
Nein	53 (75,7)	57 (81,4)	110 (78,6)
Glomerulonephritis, n (%)			
Ja	4 (5,7)	2 (2,9)	6 (4,3)
Nein	66 (94,3)	68 (97,1)	134 (95,7)
Alveolarblutung, n (%)			
Ja	2 (2,9)	2 (2,9)	4 (2,9)
Nein	68 (97,1)	68 (97,1)	136 (97,1)
Tastbare Purpura, n (%)			
Ja	7 (10,0)	10 (14,3)	17 (12,1)
Nein	63 (90,0)	60 (85,7)	123 (87,9)
ANCA-positive Historie, n (%)			
Ja	16 (22,9)	20 (28,6)	36 (25,7)
Nein	54 (77,1)	50 (71,4)	104 (74,3)

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
EGPA-Krankheitstyp			
Rezidivierende EGPA, n (%)			
Ja	45 (64,3)	48 (68,6)	93 (66,4)
Nein	25 (35,7)	22 (31,4)	47 (33,6)
Refraktäre EGPA, n (%)			
ja	42 (60,0)	42 (60,0)	84 (60,0)
nein	28 (40,0)	28 (40,0)	56 (40,0)
Rezidivierende und refraktäre EGPA, n (%)			
ja	18 (25,7)	20 (28,6)	38 (27,1)
nein	52 (74,3)	50 (71,4)	102 (72,9)
Zeit seit EGPA-Diagnose (Jahre)			
n	70	70	140
Mittelwert	5,39	4,93	5,16
Standardabweichung	5,378	5,919	5,639
Median	3,02	2,18	2,84
Minimum	0,6	0,1	0,1
Maximum	24,0	38,0	38,0
≤ 4 Jahre, n (%)	37 (52,9)	42 (60,0)	79 (56,4)
> 4 Jahre, n (%)	33 (47,1)	28 (40,0)	61 (43,6)
Rezidiv-Anzahl innerhalb der letzten 2 Jahre, n (%)			
0	12 (17,1)	13 (18,6)	25 (17,9)
1	24 (34,3)	20 (28,6)	44 (31,4)
2	17 (24,3)	17 (24,3)	34 (24,3)
3-5	12 (17,1)	16 (22,9)	28 (20,0)
>5	2 (2,9)	2 (2,9)	4 (2,9)
Unbekannt	3 (4,3)	2 (2,9)	5 (3,6)
Immunsuppressive Therapie seit Diagnose, n (%)			
Ja	41 (58,6)	42 (60,0)	83 (59,3)
Nein	26 (37,1)	27 (38,6)	53 (37,9)
Unbekannt	2 (2,9)	1 (1,4)	3 (2,1)
Fehlende Angaben	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
EGPA-Baseline-Charakteristika			
Absolute Eosinophilenzahl zur Baseline (Zellen/uL)			
n	70	70	140
Mittelwert	306,0	384,9	345,4
Standardabweichung	225,02	563,60	429,39
Median	240,0	225,0	230,0
Minimum	20	0	0
Maximum	920	3.830	3.830
< 150 n (%)	20 (28,6)	20 (28,6)	40 (28,6)
≥ 150 n (%)	50 (71,4)	50 (71,4)	100 (71,4)
ANCA-positiv zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)			
Ja	7 (10,0)	7 (10,0)	14 (10,0)
Nein	63 (90,0)	63 (90,0)	126 (90,0)
Prednisolon oder Prednison-Dosis (mg/Tag) ^e			
n	70	70	140
Mittelwert	11,09	10,95	11,02
Standardabweichung	4,577	5,885	5,253
Median	10,00	10,00	10,00
Minimum	5,0	7,5	5,0
Maximum	30,0	40,0	40,0
< 12 mg/Tag	52 (74,3)	56 (80,0)	108 (77,1)
≥ 12 mg/Tag	18 (25,7)	14 (20,0)	32 (22,9)
Immunsuppressive Therapie zur Baseline, n (%)			
Ja	26 (37,1)	24 (34,3)	50 (35,7)
Nein	44 (62,9)	46 (65,7)	90 (64,3)
BVAS			
n	70	70	140
Mittelwert	2,3	1,9	2,1
Standardabweichung	3,49	2,92	3,21
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum	0	0	0
Maximum	18	15	18
> 0, n (%)	34 (48,6)	33 (47,1)	67 (47,9)
= 0, n (%)	36 (51,4)	37 (52,9)	73 (52,1)

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
VDI			
n	70	70	140
Mittelwert	4,0	4,0	4,0
Standardabweichung	1,80	1,78	1,78
Median	4,0	4,0	4,0
Minimum	1	0	0
Maximum	9	10	10
≥ 5, n (%)	23 (32,9)	21 (30,0)	44 (31,4)
< 5, n (%)	47 (67,1)	49 (70,0)	96 (68,6)
ACQ-6			
n	70	70	140
Mittelwert	1,35	1,18	1,26
Standardabweichung	1,168	1,083	1,126
Median	1,17	1,00	1,17
Minimum	0,0	0,0	0,0
Maximum	4,5	5,3	5,3
< 1,5, n (%)	39 (55,7)	42 (60,0)	81 (57,9)
≥ 1,5, n (%)	31 (44,3)	28 (40,0)	59 (42,1)
SNOT-22 Gesamtscore			
n	70	70	140
Mittelwert	32,7	30,4	31,6
Standardabweichung	21,83	21,32	21,53
Median	31,0	25,0	29,0
Minimum	0	0	0
Maximum	103	89	103
IgE (mg/L)			
n	69	68	137
Mittelwert	0,36	0,39	0,38
Standardabweichung	0,578	0,521	0,548
Median	0,18	0,19	0,18
Minimum	0,0	0,0	0,0
Maximum	3,2	2,4	3,2
Kardiovaskuläre Risikobewertung zum Zeitpunkt des Screenings			
Diabetes mellitus, n (%)			
Medizinische Historie eines Diabetes mellitus	5 (7,1)	9 (12,9)	14 (10,0)
Derzeitige Diabetes-Therapie erforderlich	3 (4,3)	9 (12,9)	12 (8,6)

Patientencharakteristika	Benralizumab 30 mg (N=70)	Mepolizumab 300 mg (N=70)	Total (N=140)
Hypertonie, n (%)			
Medizinische Historie einer Hypertonie	16 (22,9)	14 (20,0)	30 (21,4)
Derzeitig Hypertonie-Therapie erforderlich	13 (18,6)	12 (17,1)	25 (17,9)
Hyperlipidämie, n (%)			
Medizinische Historie einer Hyperlipidämie	13 (18,6)	12 (17,1)	25 (17,9)
Derzeitig Hyperlipidämie-Therapie erforderlich	10 (14,3)	8 (11,4)	18 (12,9)
Rauchen, n (%)	12 (17,1)	16 (22,9)	28 (20,0)
Vorgeschichte eines Myokardinfarktes, n (%)	7 (10,0)	1 (1,4)	8 (5,7)
Vorgeschichte einer instabilen Angina pectoris, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Vorgeschichte einer koronaren Revaskularisation (CABG und/oder PCI), n (%)	4 (5,7)	0 (0,0)	4 (2,9)
Vorgeschichte einer symptomatischen Erkrankung der Arteria carotis (einschließlich peripherer arterieller Verschlusskrankheit), n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (einschließlich chronischer Herzinsuffizienz), n (%)	4 (5,7)	3 (4,3)	7 (5,0)
Vorgeschichte eines Schlaganfalls, n (%)	2 (2,9)	2 (2,9)	4 (2,9)
Medical and surgical history			
CSR tables 14.1.4 and 14.1.5			
Prior and Concomitant Therapy			
CSR tables 14.1.7.1 and 14.1.7.2 and 14.1.6.1.1 and 14.1.7.3			
<p>a: „Fehlende Angaben“ zu Abstammung und Ethnie stammen aufgrund lokaler Vorgaben aus französischen Studienzentren.</p> <p>b: Eine Biopsie mit histopathologischem Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis ODER einer perivaskulären eosinophilen Infiltration ODER einer eosinophilen-reichen granulomatösen Entzündung.</p> <p>c: Mono oder Poly (motorisches Defizit oder Nervenleitungsanomalie).</p> <p>d: Nachgewiesen durch Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie.</p> <p>e: Ein Patient begann am Tag der Visite 2 mit der Reduzierung der Prednisolon- oder Prednison-Dosis auf 5 mg/Tag. Die Screening-Dosis war mit 7,5 mg/Tag stabil geblieben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (9)</p>			

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

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

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Studiendesign

Bei der MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde, zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer anschließenden OLE-Phase.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab 30 mg im Vergleich zu Mepolizumab 300 mg, verabreicht als subkutane (s. c.) Injektion alle vier Wochen bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA unter OCS-Therapie mit stabiler oder ohne immunsuppressiver Therapie zu bestimmen.

Die Patient:innen wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) bzw. einem Randomisation and Trial Supply System Management (RTSM) im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktor war die Region (Nordamerika, Japan, Rest of World).

Die doppelblinde Studienphase dauerte 52 Wochen. Der Primary Database Lock erfolgte, nachdem der/die letzte Patient:in die 52-wöchige DB-Phase beendete. Anschließend wurden die Patient:innen in eine einarmige OLE übernommen, in der sie mindestens ein Jahr weiterbehandelt wurden. Alle zugrundeliegenden Analysen dieser Nutzenbewertung basieren auf dem aktualisierten Datensatz gem. CSR Erratum (9, 61, 62).

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA-Diagnose mind. sechs Monate vor der Screening-Visite, basierend auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von: Asthma plus nachgewiesener Eosinophilie ($> 1,0 \times 10^9/L$ und/oder $> 10\%$ der Leukozyten) plus Nachweis von mind. zwei der folgenden Merkmale:

- Biopsie mit histopathologischem Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis ODER perivaskulären eosinophilen Infiltration ODER eosinophilen granulomatösen Entzündung
- Mono- oder Poly-Neuropathie (motorisches Defizit oder Nervenleitungsstörung)

- Lungeninfiltrate, nicht feststehend
- Anomalie der Nasennebenhöhlen
- Kardiomyopathie (Elektrokardiogramm (EKG) oder Magnetresonanztomographie (MRT))
- Glomerulonephritis (Hämaturie, Erythrozyteneinschlüsse, Proteinurie)
- Alveoläre Blutung (bronchoalveoläre Lavage)
- Tastbare Purpura
- Positiver Test von anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-Immunfluoreszenz und/oder von Myeloperoxidase (MPO)- und/oder Proteinase 3 (PR3)-Antikörpern

Grundsätzlich wurden alle Patient:innen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und randomisiert. Von den 140 Patient:innen der beiden Behandlungsgruppen waren jeweils 70 Patient:innen der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Zusammensetzung der Studienpopulation war in Bezug auf Alter, Geschlecht und Abstammung ausgeglichen. Die Patientenpopulation war vornehmlich weißer Abstammung (83,3 %), der Frauenanteil betrug 60,0 Prozent. Das mittlere Alter betrug 52,3 Jahre (Spanne von 19-79 Jahre). Die Baseline zeigte in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Werte auch für die EGPA-Charakteristika. Alle Patient:innen hatten gemäß den Einschlusskriterien Asthma und Eosinophilie.

Intervention

Patient:innen im Interventionsarm der MANDARA-Studie erhielten während der doppelblinden Phase bis Woche 48 Benralizumab in einer Dosierung von 30 mg (1 Injektion á 1 mL) s. c. und Placebo zu Mepolizumab als dreimal 1 mL s. c. Injektion alle vier Wochen. Die Patient:innen wurden zudem täglich mit einer Mindestdosis oraler Kortikosteroide von 7,5 mg/Tag sowie entweder mit oder ohne eine/r stabile/n immunsuppressive/n Therapie behandelt.

Aktive Kontrollgruppe

Patient:innen im Kontrollarm der MANDARA-Studie erhielten während der doppelblinden Phase bis Woche 48 Mepolizumab in einer Dosierung von 300 mg (3 Injektionen á 1 mL) s. c. und Placebo zu Benralizumab als einmal 1 mL s. c. Injektion alle vier Wochen. Die Patient:innen wurden zudem täglich mit einer Mindestdosis oraler Kortikosteroide von 7,5 mg/Tag sowie entweder mit oder ohne eine/r stabile/n immunsuppressive/n Therapie behandelt.

Endpunkte

Der **primäre Endpunkt** der MANDARA-Studie war der Anteil Patient:innen, die eine Remission, definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag, in W36 und in W48 erreichten (steroidsparende Remission). Ebenfalls wurden die entsprechenden Ergebnisse für eine steroidsparende Remission bei einer OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag gezeigt.

Sekundäre Endpunkte waren

- die gesamte akkumulierte Dauer der Remission,
- die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EGPA-Rezidiv,
- der Anteil Patient:innen mit OCS-Reduktion auf ≥ 50 % im Vergleich zur Baseline sowie auf 0 mg bzw. unter 4 mg sowie ergänzende kategorielle Auswertungen zur OCS-Reduktion,
- der Anteil Patient:innen, die einen klinischen Nutzen bzw. ein vollständiges Ansprechen erreicht haben,
- die jährliche Rezidivrate,
- der Anteil der Patient:innen, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission erreicht hatten und für den Rest der DB- Phase in Remission blieben (Definitionen nach steroidsparender Remission ($\text{OCS} \leq 4$ mg/Tag und $\text{OCS} \leq 7,5$ mg/Tag))
- BVAS, VDI, Lungenfunktionstests, Asthmasymptome (ACQ-6), Sinunasale Symptome (einschließlich SNOT-22-Fragebogen), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), PGI-S, WPAI und Eosinophilenzahl im Blut als Veränderung zur Baseline über die 52-wöchigen DB-Phase,
- der PGI-S als Anteil der Responder,
- unerwünschte Ereignisse.

Als explorative Endpunkte wurden zusätzlich die kumulative OCS-Einnahme in der DB-Phase, die Anzahl der EGPA-bedingten Krankenhausaufenthalte, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Tage auf der Intensivstation, Anzahl der EGPA-bedingten Visiten in der Notaufnahme, Anzahl der EGPA-bedingten ambulanten Visiten (nach Art), Anzahl der EGPA-bedingten Verfahren/Tests, Biomarker für Entzündungen, Explorative Biomarker im Serum, Vollblut, Nasensekret, Gewebebiopsien und Sputum (nur mechanistische Teilstudie) sowie Patientenbefragungen zur Beschreibung der Erfahrungen und des Behandlungsnutzens (Teilstudie) erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag

In der MANDARA-Studie wurden mehr als 70 % der Patient:innen in europäischen Studienzentren behandelt, mehr als 80 % hatten eine weiße Hautfarbe.

Es liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor.

In der MANDARA-Studie konnte neben OCS auch eine Behandlung mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolsäure oder Mycophenolat mofetil) weiter fortgesetzt werden, sofern die Patient:innen diese bei Einschluss in die Studie bereits in stabiler Dosierung erhalten haben. Zu Studienbeginn oder im Studienverlauf durfte keine Behandlung begonnen oder angepasst werden (toxizitätsbedingte Dosisreduktionen, ggf. auch nur vorübergehend, waren erlaubt).

Gemäß Leitlinienempfehlungen sollen Patient:innen, die nach einem Rezidiv eine Remission erreicht haben, mit OCS sowie Mepolizumab oder nicht-steroidalen Immunsuppressiva bzw. RTX behandelt und gleichzeitig die Reduktion auf eine möglichst-niedrige OCS-Dosis angestrebt werden (13, 14, 17). Somit stellt die in der MANDARA-Studie eingesetzte Hintergrundtherapie mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva und OCS bzw. lediglich OCS eine leitliniengerechte und in der Praxis etablierte therapeutische Behandlung dar. Nicht-steroidale Immunsuppressiva konnten in beiden Armen nach den oben genannten Kriterien verabreicht werden. Die Gabe dieser Arzneimittel erfolgte in beiden Studienarmen in vergleichbarer Weise, sodass mögliche Ergebnisverzerrungen durch diese Therapeutika sehr unwahrscheinlich sind.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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 4-16: 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			
MANDARA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer anschließenden OLE-Phase. Die Randomisierung erfolgte mithilfe einer IRT bzw. einem RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Da Mepolizumab kurz vor der Verabreichung rekonstituiert werden musste und die Studienzentren das Placebo zu Mepolizumab lieferten und zubereiteten, hatte jedes Studienzentrum eine/n entsprechend qualifizierte/n nicht verblindete/n Pharmazeut:in, welcher in der DB-Phase die Prüfpräparate (IP) vorbereitete. Diese/r unverblindete Pharmazeut:in durfte weder mit AstraZeneca, dem Prüfartz/der Prüfärztin oder anderen Mitarbeiter:innen des Studienzentrums über die Patienteneinteilung kommunizieren.

Ein Monitor von AstraZeneca übernahm am Studienzentrum die IP-Verantwortung.

Für den Fall, dass die Zuteilung dem Prüfarzt/der Prüfarztin oder anderen mit der Behandlung der Studienteilnehmer:innen befassten Studienpersonals bekannt wurde oder aufgrund eines UE bekannt werden musste, musste AstraZeneca unverzüglich vom Prüfarzt/der Prüfarztin vor einer möglichen Entblindung informiert werden. Die Informationen aus der Randomisierungsliste wurden bis zum Ende der Studie an einem sicheren Ort aufbewahrt und kein Mitglied des Studienteams von AstraZeneca oder einer Vertragsforschungsorganisation, die mit den Daten arbeitete, hatte während der Durchführung der Studie Zugriff auf das Randomisierungsschema. Zusätzlich wurden Maßnahmen ergriffen, um die Verblindung der Zellzahl der Bluteosinophilen aufrecht zu erhalten. Obwohl davon ausgegangen werden konnte, dass Patient:innen sowohl unter Benralizumab als auch Mepolizumab eine verringerte Zahl an Bluteosinophilen aufwiesen, konnte das Ausmaß der Depletion zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich sein. Daher wurden die Blutuntersuchungen von einem zentralen Labor ausgeführt und keine vollständigen Ergebnisse an die behandelnden Personen ausgehändigt, um keine Rückschlüsse auf die Intervention zu ermöglichen. Ein Outcomes Oversight Committee wurde eingesetzt, um eine unabhängige, verblindete Überprüfung der vordefinierten Daten und deren Vollständigkeit und Integrität zu überprüfen. Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Obwohl nur wenige Protokollabweichungen in der Studie verzeichnet wurden, erfolgten Sensitivitätsanalysen, bei denen die Patient:innen mit Protokollabweichungen herausgerechnet wurden. Dabei zeigten die Ergebnisse keine Abweichungen zur Hauptanalyse. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene 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.

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität							Lebensqualität	Sicherheit	
		Remission	EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung	Durchschnittliche OCS.-Dosisreduktion	Krankheitsaktivität anhand BVAS	Asthmasymptomatik anhand ACQ-6	Sinunale Symptomatik anhand SNOT-22	Vaskulitische Organschädigung anhand VDI	Symptomschwere anhand PGI-S	Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2	
MANDARA	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.												

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Der Endpunkt Mortalität wurde in der zugrundeliegenden Studie MANDARA weder als primärer noch als sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es traten keine Todesfälle in der DB-Phase der Studie MANDARA auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Remission – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Remission

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p>Definition: Der Endpunkt Remission setzt sich aus den Einzelkomponenten Krankheitsaktivität, gemessen anhand des BVAS (BVAS = 0) und der täglichen OCS-Dosis in Form von Prednisolon/Prednison zusammen (OCS = 0 mg/Tag, OCS = ≤ 4mg/Tag, OSC = ≤ 7,5mg/Tag). Die steroidsparende Remission ist definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag (wenn ein/e Patient:in eine Remission erreicht hatte und bei einer späteren Visite einen BVAS = 1 aufwies, der keine Erhöhung der OCS-Dosis über 4 mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag erforderte, wurde davon ausgegangen, dass der/die Patient:in sich weiterhin in einer Remission befand).</p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse/Methodik: Angaben zur Datenanalyse und Methodik sind den Abschnitten zu diesen Endpunkten zu entnehmen. Für die Auswertung der OCS-Dosisreduktion als Teilkomponente der Remission gingen abweichend von der in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Methodik die Werte bezogen auf einen Zeitpunkt in die Analyse ein. Hiermit folgte der pU dem präspezifizierten Vorgehen aus dem CSP.</p> <p>Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W36 und 48, W52, innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52</p> <p>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden: Hauptanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patient:innen mit Remission <ul style="list-style-type: none"> ○ zu W36 und 48 ○ zu W52 ○ innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag) - Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag)

Studie	Operationalisierung
	Supportive Analysen Zudem werden die Einzelkomponenten der Remissionsendpunkte zu den genannten Zeitpunkten dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 • Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ = 0 mg/Tag ○ ≤ 4 mg/Tag ○ ≤ 7,5 mg/Tag
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt „Remission“ erfolgte verblindet und die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Studienteilnehmer:innen wurden mittels eines IRT/RTSM randomisiert und waren ebenso wie die behandelnden Personen verblindet. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden von dem unabhängigen Outcomes Oversight Committee überprüft. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes Remission als niedrig eingestuft werden.

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

Hauptanalysen**Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission****Remission zu W36 und 48 sowie W52**

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „steroidfreie Remission: Anteil Patient:innen mit Remission“ zu W36 und 48 sowie W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag)				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/16 (22,9)	2,192 [1,012; 4,749]	2,296 [0,912; 5,784]	11,4 [-2,3; 25,2]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,047		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/26 (37,1)	1,306 [0,821; 2,079]	1,379 [0,682; 2,789]	7,1 [-9,9; 24,2]
Mepolizumab	70/21 (30,0)	0,259		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „steroidfreie Remission: Anteil Patient:innen mit Remission“ innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/6 (8,6)	3,069 [0,684; 14,547]	3,188 [0,621; 16,371]	5,7 [-3,3; 14,8]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,158		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analysen des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission“ zeigen in der W36 und W48 einen statistisch signifikanten Vorteil für Benralizumab gegenüber Mepolizumab (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012; 4,749], p=0,047). Im Benralizumab-Arm befanden sich 16 von 70 (22,9 %) der Patient:innen in der steroidfreien Remission gegenüber 8 von 70 (11,4 %) der Mepolizumab-Patient:innen.

Zu W52 befinden sich im Mepolizumab-Arm 21 von 70 Patient:innen (30,0 %) in „steroidfreier Remission“, während im Benralizumab-Arm 26 von 70 Patient:innen (37,1 %) die „steroidfreie Remission“ erreichten und damit einen numerisch höheren Anteil (RR [95 %-KI]: 1,306 [0,821; 2,079], p=0,259). Die Analyse zu „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil von Benralizumab gegenüber Mepolizumab (6 von 70 vs. 2 von 70 Patient:innen; RR [95 %-KI]: 3,069 [0,684; 14,547], p=0,158).

Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 4 mg/Tag)**Remission zu W36 und 48 sowie W52**

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „steroidsparende Remission (OCS \leq 4 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (BVAS = 0, OCS \leq 4 mg/Tag)				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/40 (57,1)	1,017 [0,759; 1,302]	1,000 [0,512; 1,953]	0,0 [-17,8; 17,8]
Mepolizumab	70/40 (57,1)	0,891		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/45 (64,3)	0,953 [0,765; 1,188]	1,000 [0,501; 1,997]	0,0 [-17,3; 17,3]
Mepolizumab	70/45 (64,3)	0,670		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. \geq 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „steroidsparende Remission (OCS \leq 4 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (BVAS = 0, OCS \leq 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/28 (40,0)	1,094 [0,750; 1,597]	1,062 [0,539; 2,092]	1,4 [-16,2; 19,0]
Mepolizumab	70/27 (38,6)	0,640		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. \geq 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 4 mg/Tag)“ und „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag)**Remission zu W36 und 48 sowie W52**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für “steroidsparende Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (BVAS = 0, OCS \leq 7,5 mg/Tag)				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/55 (78,6)	1,157 [0,866; 1,546]	1,269 [0,580; 2,777]	4,3 [-11,2; 19,8]
Mepolizumab	70/52 (74,3)	0,324		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/56 (80,0)	1,085 [0,935; 1,260]	1,091 [0,481; 2,472]	1,4 [-13,4; 16,3]
Mepolizumab	70/55 (78,6)	0,284		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. \geq 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „steroidsparender Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag): Anteil Patient:innen mit Remission“ innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (BVAS = 0, OCS \leq 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/41 (58,6)	1,117 [0,892; 1,397]	1,060 [0,542; 2,074]	1,4 [-16,4; 19,2]
Mepolizumab	70/40 (57,1)	0,336		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. \geq 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag)“ und „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Supportive Analysen**Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0*****BVAS = 0 zu W36 und 48 sowie W52***

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Einzelkomponente BVAS = 0 des Endpunktes Remission – Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 zu W36 und 48 sowie W52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Anteil Patient:innen mit BVAS = 0				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/58 (82,9)	1,054 [0,929; 1,195]	0,901 [0,368; 2,205]	-1,4 [-15,1; 12,3]
Mepolizumab	70/59 (84,3)	0,417		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/62 (88,6)	1,085 [0,871; 1,350]	1,445 [0,543; 3,842]	4,3 [-8,5; 17,0]
Mepolizumab	70/59 (84,3)	0,468		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Einzelkomponente „BVAS = 0 des Endpunktes Remission – Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/42 (60,0)	0,956 [0,732; 1,250]	0,886 [0,449; 1,751]	-2,9 [-20,4; 14,7]
Mepolizumab	70/44 (62,9)	0,743		

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.
a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet.
b: Der p-Wert basiert auf dem RR.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Die Analysen des „BVAS^o=^o0 als Einzelkomponente der Remission“ und „Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0		
W36 und 48	70/70 (100,0)	70/70 (100,0)
W52	70/68 (97,1)	70/67 (95,7)

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Die Rücklaufquoten belaufen sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

Einzelkomponente der Remission (steroidfreie Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag

OCS-Dosis ≤ 0 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis = 0 mg/Tag des Endpunktes steroidfreie Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/18 (25,7)	1,890 [0,946; 3,774]	2,077 [0,881; 4,896]	11,4 [-3,1; 26,0]
Mepolizumab	70/10 (14,3)	0,071		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/28 (40,0)	1,393 [0,882; 2,199]	1,556 [0,772; 3,132]	10,0 [-7,1; 27,1]
Mepolizumab	70/21 (30,0)	0,155		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

OCS-Dosis = 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis = 0 mg/Tag des Endpunktes steroidfreie Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie

MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^b				
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/7 (10,0)	3,460 [0,749; 15,986]	3,778 [0,756; 18,869]	7,1 [-2,3; 16,6]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,112		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen zum „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 0 mg/Tag als Einzelkomponente der steroidfreien Remission“ und „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch numerische Vorteile zugunsten von Benralizumab.

Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag

OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/42 (60,0)	1,035 [0,811; 1,321]	1,061 [0,541; 2,083]	1,4 [-16,3; 19,1]
Mepolizumab	70/41 (58,6)	0,781		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/47 (67,1)	0,970 [0,781; 1,206]	1,066 [0,529; 2,151]	1,4 [-15,6; 18,5]
Mepolizumab	70/46 (65,7)	0,786		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/28 (40,0)	1,067 [0,725; 1,572]	1,062 [0,539; 2,092]	1,4 [-16,2; 19,0]
Mepolizumab	70/27 (38,6)	0,742		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. \geq 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen zum „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag als Einzelkomponente der steroidsparenden Remission“ und „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag

OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag zu W36 und 48 sowie W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie

MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag				
<i>W36 und 48</i>				
Benralizumab	70/61 (87,1)	1,126 [0,907; 1,398]	1,694 [0,680; 4,220]	7,1 [-6,5; 20,8]
Mepolizumab	70/56 (80,0)	0,282		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/59 (84,3)	1,090 [0,939; 1,264]	1,341 [0,562; 3,201]	4,3 [-9,8; 18,4]
Mepolizumab	70/56 (80,0)	0,256		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Einzelkomponente „OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag des Endpunktes steroidsparende Remission – Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52				
Benralizumab	70/50 (71,4)	1,084 [0,903; 1,300]	1,146 [0,556; 2,362]	2,9 [-13,7; 19,5]
Mepolizumab	70/48 (68,6)	0,387		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen zum „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag als Einzelkomponente der steroidsparenden Remission“ und „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch numerische Vorteile zugunsten von Benralizumab.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Remission“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Ein EGPA-Rezidiv wird definiert als Verschlechterung oder Fortbestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite und wird charakterisiert durch (15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktive Vaskulitis (BVAS > 0) ODER • aktive Asthmasymptome und/oder -zeichen mit einer entsprechenden Verschlechterung im (6-Item-Version) ACQ-6 (im Vergleich zum letzten Ergebnis) ODER • aktive Nasen- und/oder Nebenhöhlenerkrankung mit einer entsprechenden Verschlechterung bei mindestens einer der Sinunasalen Symptomfragen (im Vergleich zur letzten Bewertung) <p>die einen der folgenden Punkte rechtfertigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ eine Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag Prednisolon ODER ○ eine Erhöhung der Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Therapie ODER ○ ein Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der EGPA <p>Ein schweres EGPA-Rezidiv wird definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes organische oder lebensbedrohliche EGPA-Ereignis ODER • BVAS \geq 6 (mindestens zwei beteiligte Organsysteme zusätzlich zu allgemeinen Symptomen, sofern vorhanden [Myalgie, Arthralgie/Arthritis, Fieber > 38°C oder Gewichtsverlust > 2 kg]) ODER • ein Asthma-Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert ODER • ein Sinusales Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert. <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Bei Verdacht auf ein EGPA-Rezidiv soll der/die Patient:in zu einer außerplanmäßigen Visite vorstellig werden. Eine BVAS-Bewertung wird zum Zeitpunkt des Rezidivs oder so schnell wie möglich danach durchgeführt. Der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs wird definiert als Zeitpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Erhöhung der OCS-Dosis und/oder • der Dosiserhöhung oder des Hinzufügens der immunsuppressiven Therapie und/oder • des Krankenhausaufenthalts in Verbindung mit der Verschlechterung der EGPA <p>Hospitalisierungen in Verbindung mit der Verschlechterung der EGPA wurden im Studienverlauf erhoben.</p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Rezidiv • Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidiv - schweres Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung • Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

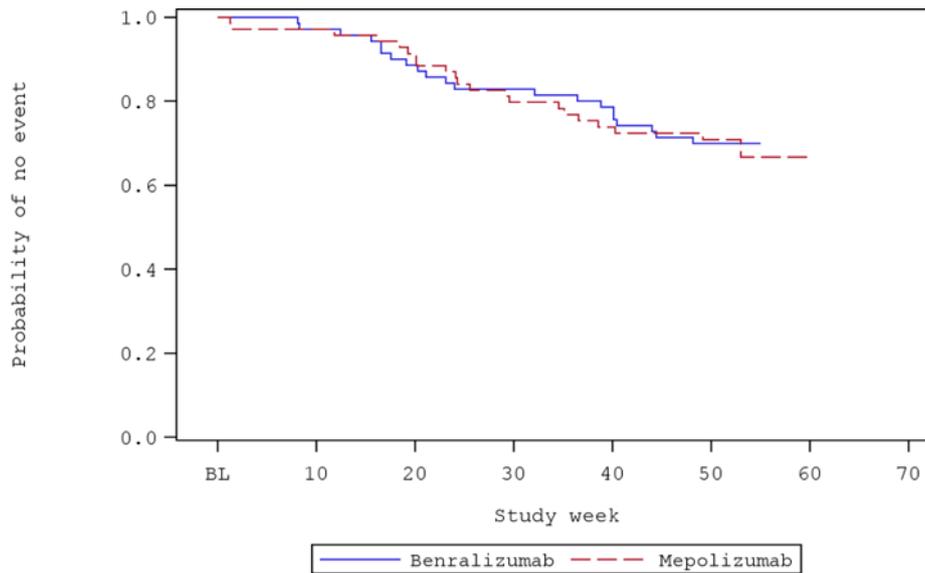
Die Analyse des Endpunktes „EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung“ erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Aufgrund der Randomisierung mittels IRT/RTSM waren sowohl die Studienteilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen verblindet. Es erfolgte eine unabhängige Berichterstattung der Ergebnisse und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden von dem unabhängigen Outcomes Oversight Committee überprüft. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte bekannt sind, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung“ als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum ersten Rezidiv

Tabelle 4-37: Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Zeit bis zum ersten (schweren) Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

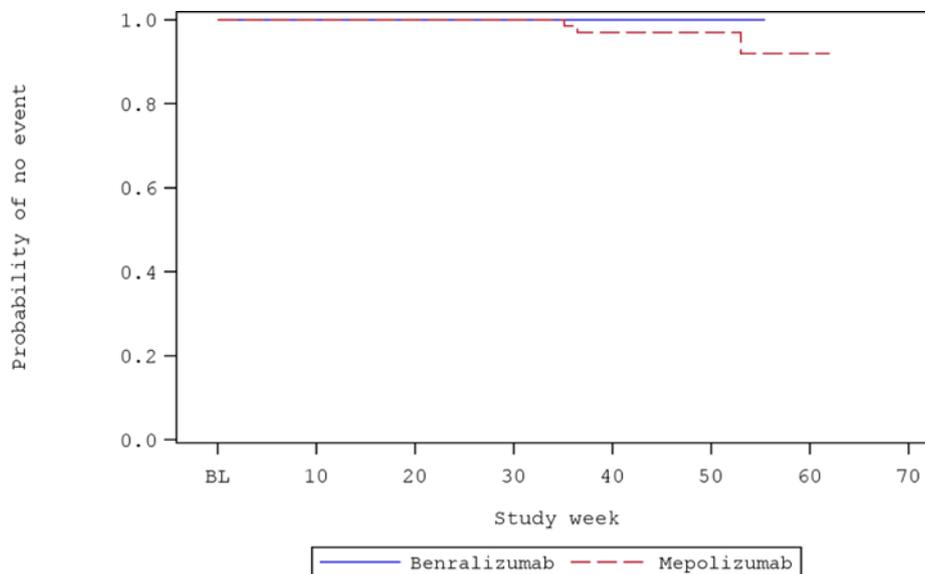
Ereignis Studienarm	Patient:innen mit Ereignis N/n (%)	Median ^a [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b
Zeit bis zum ersten Rezidiv			
Benralizumab	70/21 (30,0)	NE [NE; NE]	0,980 [0,535; 1,795] 0,948
Mepolizumab	70/21 (30,0)	NE [NE; NE]	
Zeit bis zum ersten schweren Rezidiv			
Benralizumab	70/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Mepolizumab	70/3 (4,3)	NE [NE; NE]	
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Berechnung anhand der Kaplan-Meier-Methode. b: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als Faktor angewendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>			



Benralizumab	70	68	62	58	55	49	0	
Mepolizumab	70	68	63	55	50	48	1	0

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-3: EGPA-Rezidiv – Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MANDARA



Benralizumab	70	70	70	69	69	69	0	
Mepolizumab	70	70	69	69	65	65	2	0

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-4: EGPA-Rezidiv – Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten schweren Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MANDARA

Die Analysen des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ zeigen im HR keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Mediane wurden nicht erreicht.

Es traten keine schweren Rezidive im Benralizumab-Arm auf, so dass kein HR für die „Zeit bis zum ersten schweren Rezidiv“ berechnet werden konnte.

Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase

Tabelle 4-38: Ergebnisse für jährliche Rezidivrate – Jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Studienarm	N	Zeit insgesamt (in Jahren)	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)					
Benralizumab	70	70,2	34	0,48	1,142 [0,614; 2,124] 0,674
Mepolizumab	70	70,3	30	0,43	
Jährliche Rezidivrate (schweres Rezidiv)					
Benralizumab	70	70,2	0	0,00	NE [NE; NE] NE
Mepolizumab	70	70,3	4	0,06	
N: Anzahl Patient:innen in FAS a: Die Jährliche Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Zeit insgesamt (in Jahren) berechnet. b: Die Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binominalen Modell mit Behandlung als Faktor und die logarithmierte Dauer der doppelblinden Studienphase als Offsetvariable. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)					

Die Analyse des Endpunktes „Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die „Jährliche Rezidivrate (schweres Rezidiv)“ konnte kein Rate Ratio berechnet werden. Während bei Mepolizumab-Patient:innen 4 schwere Rezidive beobachtet wurden, trat im Benralizumab-Arm kein einziges schweres Rezidiv auf.

Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Hospitalisierung – Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase				
Benralizumab	70/4 (5,7)	0,571 [0,175; 1,865]	0,545 [0,152; 1,954]	-4,3 [-14,6; 6,0]
Mepolizumab	70/7 (10,0)	0,354		
N: Anzahl Patient:innen in FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zu „Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase“ zeigt zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, im Benralizumab-Arm ereigneten sich jedoch halb so wenige Hospitalisierungen als im Mepolizumab-Arm, was einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab zeigt.

Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase

Tabelle 4-40: Ergebnisse für jährliche Hospitalisierungsrate – Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Studienarm	N	Zeit insgesamt (in Jahren)	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
Jährliche Hospitalisierungsrate bis zum Ende der DB-Phase					
Benralizumab	70	70,2	7	0,10	0,984 [0,050; 19,182] 0,991
Mepolizumab	70	70,3	7	0,10	
<p>a: Die Jährliche Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Zeit insgesamt (in Jahren) berechnet.</p> <p>b: Die Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binominalen Modell mit Behandlung als Faktor und die logarithmierte Dauer der doppelblinden Studienphase als Offsetvariable.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>					

Die Analyse des Endpunktes „Jährliche Hospitalisierungsrate“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 Durchschnittliche OCS-Dosisreduktion – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von OCS-Dosisreduktion

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf die minimal wirksame tägliche Dosis, die definiert ist, als eine Stufe über der Dosis, bei der das erste Rezidiv auftritt, oder vollständiges Absetzen der OCS-Einnahme.</p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Ab Woche 4 nach Studienbeginn (Visite 4) sollte die orale Prednisolon/Prednison-Dosis bei einem BVAS-Wert von null entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Dazu wird ein Stufenplan zur Dosisreduktion definiert, der eine OCS-Dosisreduktion alle zwei Wochen vorsieht, mit dem Ziel eine Prednison/Prednisolon-Dosis von ≤ 4 mg/Tag zu erreichen.</p> <p>Sobald ein/e Patient:in eine Prednisolon/Prednison-Dosis von 4 mg/Tag erreicht hat, sollte der Prüfarzt/die Prüfarztin die Dosis weiter verringern, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist, und zwar in Schritten von 0,5 bis 1 mg alle zwei Wochen. Eine Erhöhung der OCS-Dosis ist innerhalb des Bereichs von 0 bis 4 mg zulässig, ohne dass dies zwangsläufig als Rezidiv definiert wird. Wenn der/die Patient:in eine OCS-Dosis von 0 bis 3,5 mg erreicht hat, wird die minimal wirksame Dosis als 4 mg/Prednison pro Tag definiert.</p> <p>Sobald ein/e Patient:in eine Prednisolon/Prednison-Dosis von 4 mg/Tag erreicht hat, sollte der Prüfarzt/die Prüfarztin die Dosis weiter verringern, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist, und zwar in Schritten von 0,5 bis 1 mg alle zwei Wochen. Eine Erhöhung der OCS-Dosis ist innerhalb des Bereichs von 0 bis 4 mg zulässig, ohne dass dies zwangsläufig als Rezidiv definiert wird.</p> <p>Abweichend zur OCS-Dosisreduktion als Teilkomponente der Remission gingen in diese Analyse Durchschnittswerte mehrerer Wochen (z. B. W49 bis W52) in die Analyse ein. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da es den Verlauf der Dosisreduktion genauer abbildet als die Verwendung einzelner Zeitpunkte. Dieses wurde auch im Studienprotokoll für die Analysen der MANDARA-Studie prädefiniert.</p> <p>Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W21-24, W25-28, W29-32, W33-36, W37-40, W41-44, W45-48, W49-52</p> <p>Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Tagesdosis (W52) <ul style="list-style-type: none"> ○ OCS-Dosis = 0 mg/Tag ○ OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag ○ OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Dosisreduktion 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunktes „OCS-Dosisreduktion“ erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Aufgrund der Randomisierung mittels IRT/RTSM waren sowohl die Studienteilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen verblindet. Es erfolgte eine unabhängige Berichterstattung der Ergebnisse und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte bekannt sind, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „OCS-Dosisreduktion“ als niedrig eingestuft werden.

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

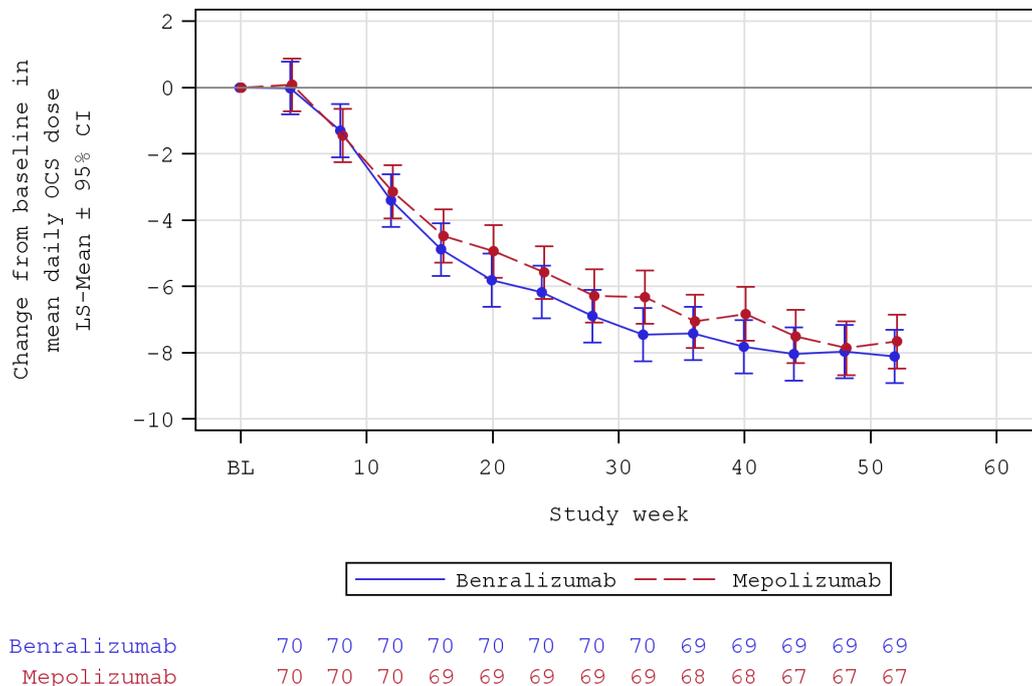
Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis

Tabelle 4-43: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline				
<i>W21-24</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-6,17 (0,41) [-6,97; -5,38]	-0,59 [-1,72; 0,54] 0,308	-0,128 [-0,461; 0,205]
Mepolizumab	70/69 (98,6)	-5,58 (0,41) [-6,39; -4,78]		
<i>W25-28</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-6,90 (0,41) [-7,70; -6,10]	-0,61 [-1,75; 0,52] 0,286	-0,134 [-0,467; 0,199]
Mepolizumab	70/69 (98,6)	-6,28 (0,41) [-7,09; -5,48]		
<i>W29-32</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-7,46 (0,41) [-8,25; -6,66]	-1,13 [-2,26; 0,00] 0,050	-0,219 [-0,552; 0,115]
Mepolizumab	70/69 (98,6)	-6,33 (0,41) [-7,13; -5,52]		
<i>W33-36</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-7,42 (0,41) [-8,22; -6,62]	-0,36 [-1,49; 0,78] 0,538	-0,089 [-0,424; 0,246]
Mepolizumab	70/68 (97,1)	-7,06 (0,41) [-7,87; -6,25]		
<i>W37-40</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-7,82 (0,41) [-8,62; -7,01]	-0,99 [-2,12; 0,15] 0,089	-0,187 [-0,523; 0,148]
Mepolizumab	70/68 (97,1)	-6,83 (0,41) [-7,64; -6,02]		
<i>W41-44</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-8,04 (0,41) [-8,84; -7,24]	-0,53 [-1,67; 0,61] 0,365	-0,130 [-0,467; 0,207]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-7,51 (0,41) [-8,32; -6,70]		
<i>W45-48</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-7,97 (0,41) [-8,77; -7,16]	-0,10 [-1,24; 1,04] 0,860	-0,047 [-0,383; 0,290]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-7,86 (0,41) [-8,68; -7,05]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
<i>W49-52</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-8,12 (0,41) [-8,92; -7,31]	-0,45 [-1,60; 0,69] 0,437	-0,100 [-0,437; 0,236]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-7,66 (0,41) [-8,48; -6,85]		

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.
b: Hedges`g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-5: OCS-Dosisreduktion – Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analysen des Endpunktes „Veränderung der täglichen OCS-Tagesdosis“ zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungs-Armen. Die Verlaufsgrafik verdeutlicht einen numerischen Vorteil für Benralizumab.

Anteil der Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von 0 mg/Tag

Tabelle 4-44: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von 0 mg/Tag				
<i>W49-W52</i>				
Benralizumab	70/29 (41,4)	1,708 [1,060; 2,752]	2,043 [0,998; 4,183]	15,7 [-1,1; 32,6]
Mepolizumab	70/18 (25,7)	0,028		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analyse des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von 0 mg/Tag“ zeigt, dass zu W49-W52 statistisch signifikant mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm die OCS-Dosis auf 0 mg reduzieren konnten als im Mepolizumab-Arm (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], p=0,028). Die Anzahl der Patient:innen, die die OCS-Therapie komplett absetzen konnten, lag unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab zu W49-W52 bei 29 im Vergleich zu 18 von 70 Patient:innen. Dieses Ergebnis ist von klinischer Relevanz.

Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag

Tabelle 4-45: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag				
<i>W49-W52</i>				
Benralizumab	70/48 (68,6)	0,999 [0,815; 1,224]	1,000 [0,490; 2,041]	0,0 [-16,8; 16,8]
Mepolizumab	70/48 (68,6)	0,989		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag“ zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Anteil der Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag

Tabelle 4-46: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion – Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag				
<i>W49-W52</i>				
Benralizumab	70/62 (88,6)	1,104 [0,919; 1,328]	1,292 [0,477; 3,494]	2,9 [-9,7; 15,4]
Mepolizumab	70/60 (85,7)	0,290		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Unadjustierte OR und ARR und korrespondierende 95 %-KI werden ergänzend dargestellt. Für OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert basiert auf dem RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analysen des Endpunktes „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, jedoch einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „OCS-Dosisreduktion“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 Krankheitsaktivität anhand BVAS – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Krankheitsaktivität anhand BVAS

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der BVAS bewertet die Krankheitsaktivität in 9 organsystembasierten Domänen. Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Der BVAS wurde zu Screening, zur Baseline und dann alle vier Wochen erhoben. Jedes Item wird binär nach Anwesenheit oder Abwesenheit des Symptoms mit 0 oder 1 bewertet und geht gewichtet in einen Score für jede der neun Domänen ein. Aus den domänenspezifischen Scores wird ein übergreifender Gesamtscore bestimmt. Ein Gesamtscore von 0 bedeutet, dass keinerlei Krankheitsaktivität feststellbar ist.</p> <p>Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W24, W28, W32, W36, W40, W44, W48, W52.</p> <p>Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit BVAS-Score = 0 (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsaktivität anhand BVAS 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie MANDARA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer:innen mittels eines IRT/RTSM erfolgte. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Endpunkterheber:innen als auch die Studienteilnehmer:innen waren verblindet.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden zudem von dem unabhängigen Outcomes Oversight Committee überprüft. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Krankheitsaktivität anhand BVAS“ als niedrig eingestuft werden.

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

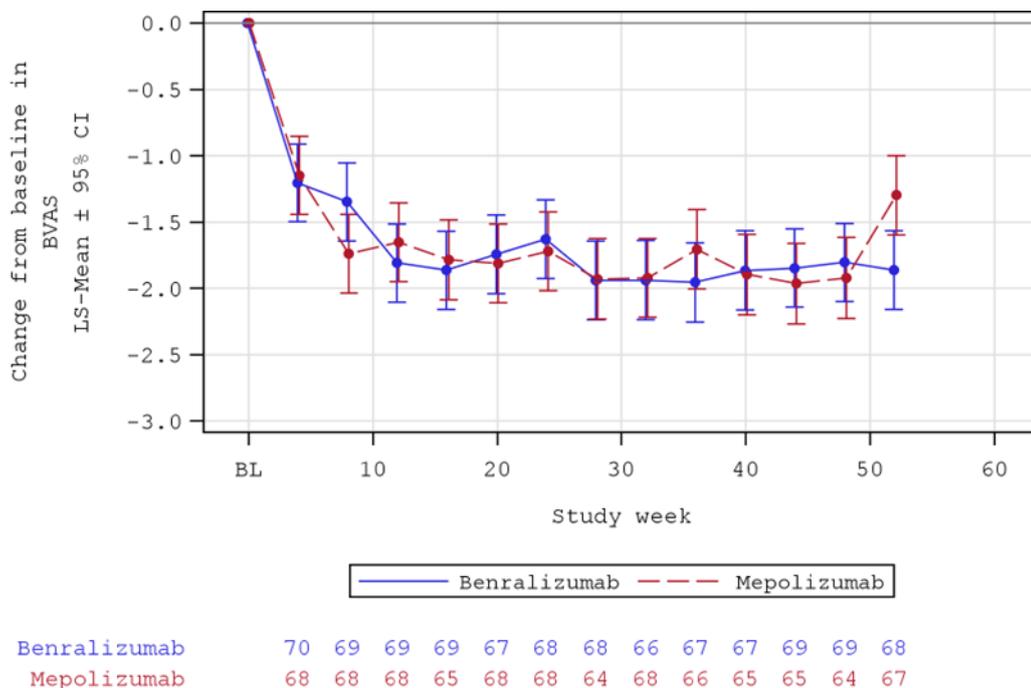
Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Krankheitsaktivität anhand BVAS – Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline				
<i>W24</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-1,63 (0,15) [-1,92; -1,33]	0,09 [-0,33; 0,51] 0,667	0,000 [-0,336; 0,336]
Mepolizumab	70/68 (97,1)	-1,72 (0,15) [-2,02; -1,42]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-1,94 (0,15) [-2,24; -1,64]	-0,01 [-0,43; 0,41] 0,962	-0,052 [-0,393; 0,290]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-1,93 (0,15) [-2,23; -1,63]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-1,94 (0,15) [-2,24; -1,64]	-0,02 [-0,44; 0,41] 0,942	-0,078 [-0,417; 0,261]
Mepolizumab	70/68 (97,1)	-1,92 (0,15) [-2,22; -1,63]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-1,96 (0,15) [-2,25; -1,66]	-0,25 [-0,67; 0,17] 0,247	-0,160 [-0,501; 0,180]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-1,71 (0,15) [-2,01; -1,41]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-1,86 (0,15) [-2,16; -1,57]	0,03 [-0,39; 0,46] 0,887	-0,038 [-0,380; 0,303]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-1,90 (0,15) [-2,20; -1,59]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-1,85 (0,15) [-2,14; -1,55]	0,12 [-0,31; 0,54] 0,588	-0,041 [-0,380; 0,298]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-1,96 (0,15) [-2,27; -1,66]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-1,80 (0,15) [-2,10; -1,51]	0,12 [-0,31; 0,54] 0,589	-0,012 [-0,352; 0,328]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-1,92 (0,16) [-2,23; -1,62]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-1,86 (0,15) [-2,16; -1,57]	-0,57 [-0,99; -0,14] 0,009	-0,174 [-0,512; 0,164]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-1,30 (0,15) [-1,60; -1,00]		

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.
b: Hedges`g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-6: Krankheitsaktivität anhand BVAS –Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analyse für die „Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline“ zeigt bis einschließlich W48 keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Zu W52 zeigt sich für Benralizumab ein statistisch signifikanter Vorteil (LS-MWD [95 %-KI]: -0,57 [-0,99; -0,14], p=0,009), der jedoch nicht klinisch relevant war (Hedges` g [95 %-KI]: -0,174 [-0,512; 0,164]).

Anteil Patient:innen mit BVAS-Score = 0 (W52)

Die Ergebnisse dieser Analyse entsprechen den Ergebnissen des Endpunktes „BVAS^o=0 als Einzelkomponente der Remission“ und sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit BVAS = 0		
W36 und 48	70/70 (100,0)	70/70 (100,0)
W52	70/68 (97,1)	70/67 (95,7)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquoten belaufen sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Krankheitsaktivität anhand des BVAS“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.5 Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Asthmasymptomatik anhand ACQ-6

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der ACQ-6 bewertet die Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptome (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) sowie die Einnahme von SABA als Bedarfsmedikation.</p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Der ACQ-6 besteht aus sechs Fragen, die alle gleichgewichtet sind und auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert bzw. keine Beeinträchtigung/Einschränkung) bis 6 (schlecht kontrolliert bzw. totale Beeinträchtigung/Einschränkung) bewertet werden. Ein aus dem ACQ-6 ermittelter Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben. Eine Änderung von mindestens 0,5 wird als klinisch relevant angesehen</p> <p>Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W21-24, W25-28, W29-32, W33-36, W37-40, W41-44, W45-48, W49-52</p> <p>Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um mind. 15 % (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Teilnehmer:innen der Studie MANDARA wurden mittels eines IRT/RTSM randomisiert und die Teilnehmer:innen und behandelnden Personen waren verblindet. Zudem erfolgte eine unabhängige Ergebnisdarstellung zum Endpunkt „Asthmasymptomatik anhand ACQ-6“ und die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der ACQ-6 ist ein validierter Fragebogen und wurde von den Patient:innen eigenständig ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Asthmasymptomatik anhand ACQ-6“ als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

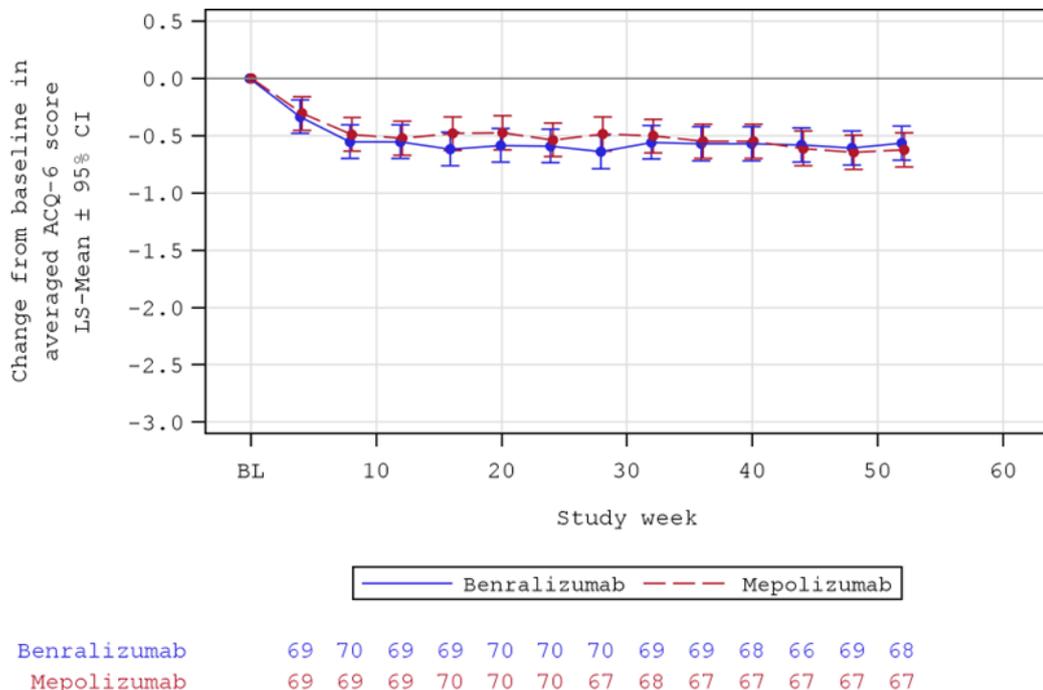
Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline				
<i>W21-24</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-0,59 (0,07) [-0,74; -0,44]	-0,05 [-0,26; 0,16] 0,621	-0,152 [-0,484; 0,180]
Mepolizumab	70/70 (100,0)	-0,54 (0,07) [-0,68; -0,39]		
<i>W25-28</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-0,64 (0,07) [-0,79; -0,49]	-0,16 [-0,36; 0,05] 0,145	-0,276 [-0,613; 0,060]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,49 (0,08) [-0,63; -0,34]		
<i>W29-32</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,56 (0,08) [-0,71; -0,41]	-0,05 [-0,26; 0,15] 0,607	-0,150 [-0,485; 0,186]
Mepolizumab	70/68 (97,1)	-0,50 (0,08) [-0,65; -0,35]		
<i>W33-36</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,57 (0,08) [-0,72; -0,42]	-0,02 [-0,23; 0,19] 0,863	-0,150 [-0,486; 0,187]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,55 (0,08) [-0,70; -0,40]		
<i>W37-40</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,57 (0,08) [-0,72; -0,42]	-0,02 [-0,23; 0,19] 0,849	-0,151 [-0,489; 0,186]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,55 (0,08) [-0,70; -0,40]		
<i>W41-44</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,58 (0,08) [-0,73; -0,43]	0,03 [-0,18; 0,24] 0,778	-0,087 [-0,427; 0,253]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,61 (0,08) [-0,76; -0,46]		
<i>W45-48</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,61 (0,08) [-0,76; -0,46]	0,04 [-0,17; 0,25] 0,738	-0,092 [-0,428; 0,244]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,64 (0,08) [-0,79; -0,49]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
<i>W49-52</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,57 (0,08) [-0,71; -0,42]	0,06 [-0,15; 0,27] 0,588	-0,067 [-0,405; 0,270]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,62 (0,08) [-0,77; -0,47]		

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.
b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-7: Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analyse für die „Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um mind. 15 %

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Asthmasymptomatik anhand ACQ-6 – Verbesserung des ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 0,9$ Punkte)				
W49-52				
Benralizumab	70/24 (34,3)	1,200 [0,733; 1,963]	1,304 [0,638; 2,669]	5,7 [-11,1; 22,5]
Mepolizumab	70/20 (28,6)	0,468		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 %“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch haben mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm eine Verbesserung des ACQ-6-Scores gezeigt als im Mepolizumab-Arm.

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für Verbesserung des ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 0,9$ Punkte)		
W49-52	70/68 (97,1)	70/67 (95,7)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquote beläuft sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Asthmasymptomatik anhand ACQ-6“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.6 Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22 – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der SNOT-22 bewertet spezifische Symptome und die Lebensqualität von Patient:innen mit chronischer Rhinosinusitis Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Der SNOT-22 besteht aus 22 Fragen zu Symptomen sowie sozialen und emotionalen Konsequenzen, die auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 5 (maximale Symptomstärke) bewertet werden, so dass ein Gesamtscore zwischen 0 und 110 erreicht werden kann. Ein höherer Gesamtscore bedeutet eine stärkere Ausprägung der Symptomatik und damit auch einen größeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W28, W40, W52 Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um mind. 15 % (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sinusale Symptomatik anhand 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Teilnehmer:innen der Studie MANDARA wurden mittels eines IRT/RTSM randomisiert und die Teilnehmer:innen und behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten des Endpunktes „Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22“ erfolgte nach dem ITT-Prinzip und es fand eine unabhängige Ergebnisdarstellung statt. Der SNOT-22 ist ein validierter Fragebogen und wurde von den Patient:innen eigenständig ausgefüllt und ist daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22“ als niedrig eingestuft werden.

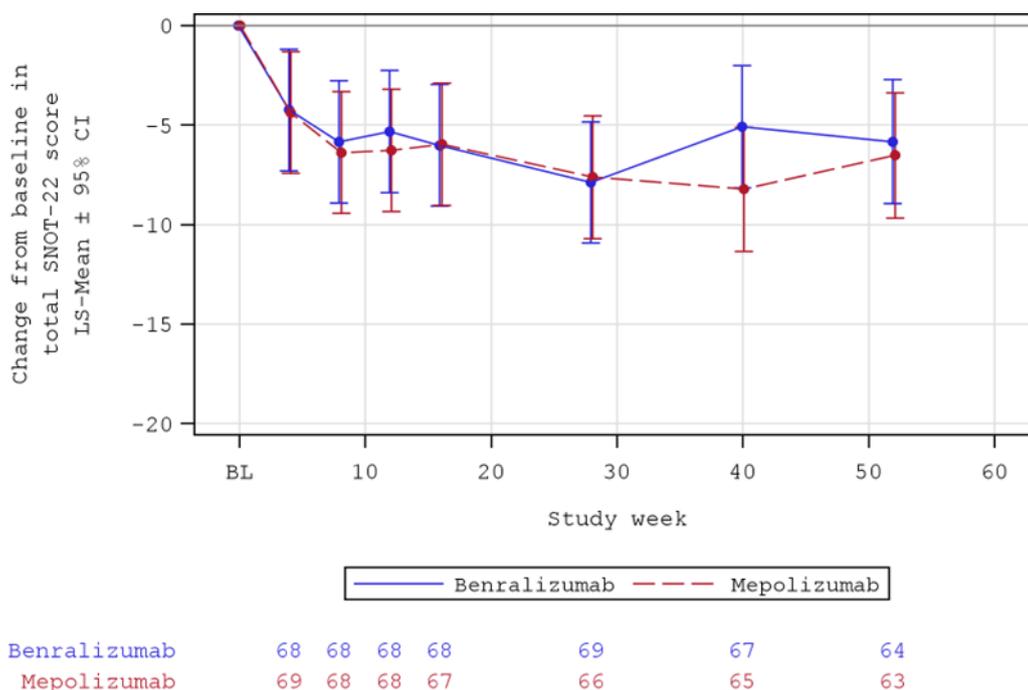
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt sinusale Symptomatik anhand SNOT 22 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22 – Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline				
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-7,87 (1,55) [-10,91; -4,83]	-0,25 [-4,59; 4,08] 0,909	-0,078 [-0,416; 0,259]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-7,62 (1,57) [-10,71; -4,53]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-5,08 (1,56) [-8,14; -2,02]	3,15 [-1,22; 7,51] 0,158	0,117 [-0,225; 0,458]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-8,22 (1,58) [-11,33; -5,11]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/64 (91,4)	-5,83 (1,59) [-8,95; -2,71]	0,69 [-3,75; 5,13] 0,759	-0,074 [-0,422; 0,274]
Mepolizumab	70/63 (90,0)	-6,53 (1,61) [-9,68; -3,37]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet. b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-8: Sinunasale Symptomatik – Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analyse für die „Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um mind. 15 %

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22 – Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 16,5$ Punkte)				
W52				
Benralizumab	70/18 (25,7)	1,385 [0,736; 2,604]	1,518 [0,678; 3,399]	7,1 [-8,0; 22,3]
Mepolizumab	70/13 (18,6)	0,313		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore um ≥ 15 %“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für „Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Reduktion des SNOT22-Gesamtscore um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 16,5$ Punkte)		
W52	70/64 (91,4)	70/63 (90,0)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquote beläuft sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.7 Vaskulitische Organschädigung anhand VDI – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von vaskulitische Organschädigung anhand VDI

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der VDI ermittelt vaskulitische Organschädigungen anhand von 64 Items, eingeteilt in 11 Organsystem-Kategorien. Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Für jedes Item des VDI wird bei Feststellung einer Schädigung ein Punkt vergeben, so dass ein Gesamt-Score von 0 Punkten (keine Schäden) bis maximal 64 Punkten erreicht werden kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im weiteren Verlauf abgeklungen ist, fließt bei nachfolgenden Bewertungen weiterhin in den Gesamt-Score mit ein, so dass der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen kann. Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W24, W52 Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des VDI-Score im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI-Score von 15 % oder mehr (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vaskulitische Organschädigung anhand VDI 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

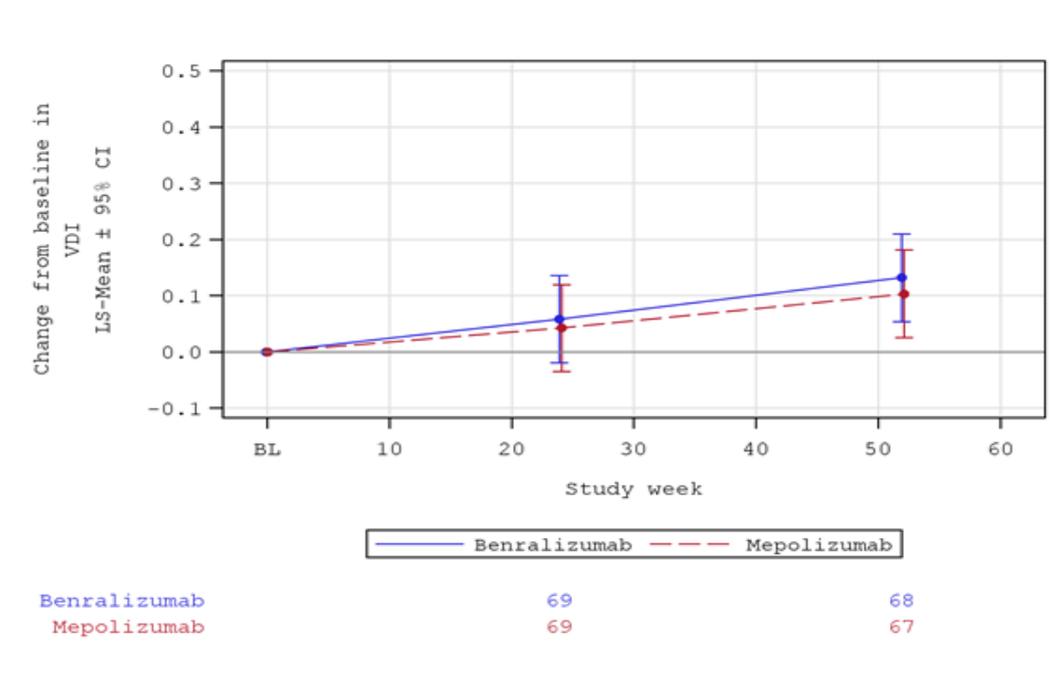
Für die Studie MANDARA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer:innen mittels eines IRT/RTSM erfolgte. Die Endpunkterheber:innen und die Studienteilnehmer:innen waren verblindet. Die Daten wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert und die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden zudem von dem unabhängigen Outcomes Oversight Committee überprüft. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „vaskulitische Organschädigung anhand VDI“ als niedrig eingestuft werden.

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

Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „vaskulitische Organschädigung anhand VDI – Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline				
<i>W24</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	0,06 (0,04) [-0,02; 0,14]	0,02 [-0,09; 0,13] 0,778	0,058 [-0,276; 0,391]
Mepolizumab	70/69 (98,6)	0,04 (0,04) [-0,04; 0,12]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	0,13 (0,04) [0,05; 0,21]	0,03 [-0,08; 0,14] 0,610	0,072 [-0,266; 0,409]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	0,10 (0,04) [0,03; 0,18]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet. b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-9: Vaskulitische Organschädigung – Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analyse für die „Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % oder mehr

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „vaskulitische Organschädigung anhand VDI – ohne Verschlechterung des VDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\geq 9,6$ Punkte) oder mehr				
W52				
Benralizumab	70/68 (97,1)	1,015 [0,952; 1,082]	1,522 [0,246; 9,403]	1,4 [-6,1; 9,0]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	0,649		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum „Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von ≥ 15 % oder mehr“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % oder mehr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\geq 9,6$ Punkte) oder mehr		
W52	70/68 (97,1)	70/67 (95,7)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquote beläuft sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt Vaskulitische Organschädigung anhand VDI wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.8 Symptomschwere anhand PGI-S – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Symptomschwere anhand PGI-S

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der PGI-S dient der globalen Einschätzung der Krankheitssymptomschwere durch die Patient:innen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Der PGI-S besteht aus einem Item, welcher auf einer sechsstufigen kategoriellen Antwortskala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr starke Symptome) bewertet wird Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W24, W25, W26, W27, W28, W29, W30, W31, W32, W33, W34, W35, W36, W37, W38, W39, W40, W41, W42, W43, W44, W45, W46, W47, W48, W49, W50, W51, W52 Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um mind. 15 % (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomschwere anhand PGI-S 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Teilnehmer:innen der Studie MANDARA wurden mittels eines IRT/RTSM randomisiert und die Teilnehmer:innen und behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip und es fand eine unabhängige Ergebnisdarstellung statt. Der PGI-S ist ein validierter Fragebogen, der von den Patient:innen eigenständig ausgefüllt wurde und daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen ist. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Symptomschwere anhand PGI-S“ als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomschwere anhand PGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Symptomschwere anhand des PGI-S – Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^b
Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline				
<i>W24</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,57 (0,12) [-0,80; -0,33]	0,13 [-0,20; 0,46] 0,452	0,069 [-0,265; 0,402]
Mepolizumab	70/69 (98,6)	-0,69 (0,12) [-0,93; -0,46]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,72 (0,12) [-0,95; -0,48]	0,03 [-0,30; 0,36] 0,849	0,002 [-0,335; 0,340]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,75 (0,12) [-0,99; -0,51]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,70 (0,12) [-0,93; -0,46]	-0,04 [-0,38; 0,29] 0,799	-0,086 [-0,423; 0,250]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,65 (0,12) [-0,89; -0,42]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	70/70 (100,0)	-0,71 (0,12) [-0,94; -0,48]	0,05 [-0,29; 0,38] 0,786	0,032 [-0,306; 0,370]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,76 (0,12) [-1,00; -0,52]		

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

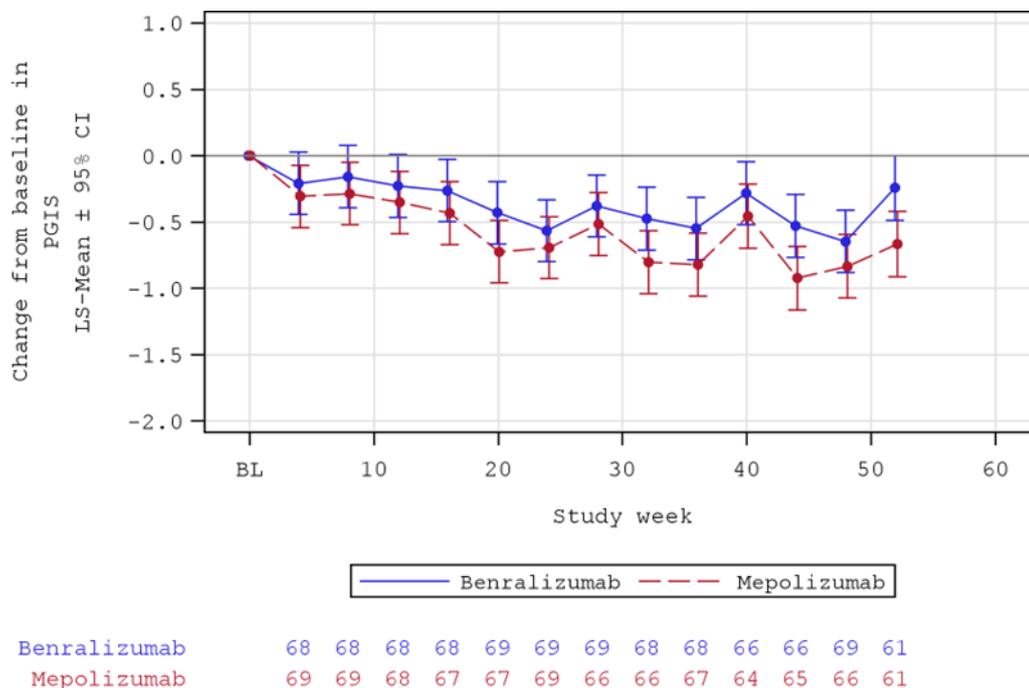
Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI]^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI]^b
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,38 (0,12) [-0,61; -0,15]	0,14 [-0,20; 0,47] 0,419	0,087 [-0,250; 0,425]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,52 (0,12) [-0,75; -0,28]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,60 (0,12) [-0,84; -0,37]	0,06 [-0,27; 0,40] 0,706	0,048 [-0,292; 0,388]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,67 (0,12) [-0,90; -0,43]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,56 (0,12) [-0,80; -0,33]	0,19 [-0,14; 0,53] 0,258	0,167 [-0,175; 0,509]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-0,76 (0,12) [-1,00; -0,52]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-0,54 (0,12) [-0,78; -0,31]	0,27 [-0,07; 0,60] 0,116	0,178 [-0,163; 0,518]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,81 (0,12) [-1,05; -0,58]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,47 (0,12) [-0,71; -0,24]	0,33 [-0,01; 0,66] 0,055	0,231 [-0,109; 0,571]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,80 (0,12) [-1,04; -0,56]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-0,55 (0,12) [-0,79; -0,32]	0,29 [-0,05; 0,62] 0,092	0,181 [-0,161; 0,523]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,84 (0,12) [-1,08; -0,60]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,62 (0,12) [-0,85; -0,38]	0,10 [-0,24; 0,43] 0,572	0,012 [-0,328; 0,352]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,71 (0,12) [-0,95; -0,48]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-0,66 (0,12) [-0,90; -0,43]	0,16 [-0,18; 0,49] 0,359	0,079 [-0,261; 0,419]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,82 (0,12) [-1,06; -0,58]		

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

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
<i>W36</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,55 (0,12) [-0,78; -0,31]	0,27 [-0,06; 0,61] 0,112	0,198 [-0,141; 0,536]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,82 (0,12) [-1,06; -0,58]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-0,62 (0,12) [-0,86; -0,38]	0,18 [-0,15; 0,52] 0,287	0,091 [-0,249; 0,431]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,80 (0,12) [-1,04; -0,57]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	70/65 (92,9)	-0,61 (0,12) [-0,85; -0,38]	0,26 [-0,07; 0,60] 0,124	0,125 [-0,218; 0,468]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,88 (0,12) [-1,12; -0,64]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,60 (0,12) [-0,84; -0,36]	0,37 [0,03; 0,71] 0,032	0,231 [-0,112; 0,573]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,97 (0,12) [-1,21; -0,73]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,28 (0,12) [-0,52; -0,04]	0,17 [-0,16; 0,51] 0,313	0,075 [-0,269; 0,419]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-0,46 (0,12) [-0,70; -0,21]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	70/65 (92,9)	-0,64 (0,12) [-0,88; -0,40]	0,25 [-0,08; 0,59] 0,140	0,136 [-0,208; 0,480]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,90 (0,12) [-1,14; -0,66]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	70/65 (92,9)	-0,59 (0,12) [-0,83; -0,35]	0,34 [0,00; 0,68] 0,048	0,194 [-0,151; 0,538]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,93 (0,12) [-1,17; -0,69]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	70/63 (90,0)	-0,51 (0,12) [-0,75; -0,27]	0,44 [0,10; 0,78] 0,011	0,290 [-0,057; 0,637]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,95 (0,12) [-1,19; -0,71]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
<i>W44</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,53 (0,12) [-0,77; -0,29]	0,39 [0,06; 0,73] 0,023	0,277 [-0,067; 0,621]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,92 (0,12) [-1,16; -0,68]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,62 (0,12) [-0,86; -0,38]	0,29 [-0,05; 0,63] 0,091	0,173 [-0,167; 0,514]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,91 (0,12) [-1,15; -0,67]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,51 (0,12) [-0,75; -0,28]	0,45 [0,12; 0,79] 0,008	0,288 [-0,054; 0,630]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	-0,97 (0,12) [-1,21; -0,73]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-0,54 (0,12) [-0,77; -0,30]	0,45 [0,12; 0,79] 0,009	0,311 [-0,035; 0,657]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-0,99 (0,12) [-1,23; -0,75]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,65 (0,12) [-0,88; -0,41]	0,19 [-0,15; 0,52] 0,276	0,108 [-0,230; 0,445]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	-0,83 (0,12) [-1,07; -0,59]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	70/67 (95,7)	-0,64 (0,12) [-0,88; -0,40]	0,22 [-0,12; 0,56] 0,200	0,153 [-0,189; 0,495]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-0,86 (0,12) [-1,10; -0,62]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-0,71 (0,12) [-0,94; -0,47]	0,26 [-0,07; 0,60] 0,127	0,185 [-0,157; 0,527]
Mepolizumab	70/64 (91,4)	-0,97 (0,12) [-1,21; -0,73]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	70/64 (91,4)	-0,62 (0,12) [-0,86; -0,38]	0,34 [0,00; 0,68] 0,049	0,261 [-0,091; 0,613]
Mepolizumab	70/61 (87,1)	-0,96 (0,12) [-1,20; -0,72]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/61 (87,1)	-0,24 (0,12) [-0,49; 0,00]	0,42 [0,08; 0,77] 0,017	0,322 [-0,035; 0,679]
Mepolizumab	70/61 (87,1)	-0,67 (0,12) [-0,91; -0,42]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges`g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-10: Symptomschwere – Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Auswertung für die „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ zeigt mehrheitlich vergleichbare Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für einige Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Benralizumab. Diese Unterschiede zwischen Benralizumab- und Mepolizumab-Arm waren jeweils klinisch nicht relevant.

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um mind. 15 %

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Symptomschwere anhand des PGI-S – die Verbesserung des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 1$ Punkt)				
W52				
Benralizumab	70/26 (37,1)	0,788 [0,532; 1,167]	0,663 [0,337; 1,301]	-10,0 [-27,7; 7,7]
Mepolizumab	70/33 (47,1)	0,234		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 %“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für „Verbesserung des PGI-S“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 1$ Punkt)		
W52	70/61 (87,1)	70/61 (87,1)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquote beläuft sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomschwere anhand PGI-S“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.9 Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6)

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der WPAI-GH dient der Erhebung der Beeinträchtigung der Alltagsaktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme über die letzten 7 Tage. Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Die Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund gesundheitlicher Probleme wird als Prozentsatz der Beeinträchtigung dargestellt, wobei ein höherer Prozentsatz auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweist. Null bedeutet keine Aktivitätsbeeinträchtigung. Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W28, W40, W52 Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WPAI-Score (Frage 6) im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um mind. 15 % (W52)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der MANDARA Studie handelt es sich um ein randomisiertes Studiendesign, bei dem die Randomisierung mittels IRT/RTSM erfolgte. Die Teilnehmer:innen und behandelnden Personen waren verblindet und die Daten wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Der eingesetzte WPAI ist ein validierter Fragebogen, der von den Patient:innen eigenständig ausgefüllt wurde und daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI“ als niedrig eingestuft werden.

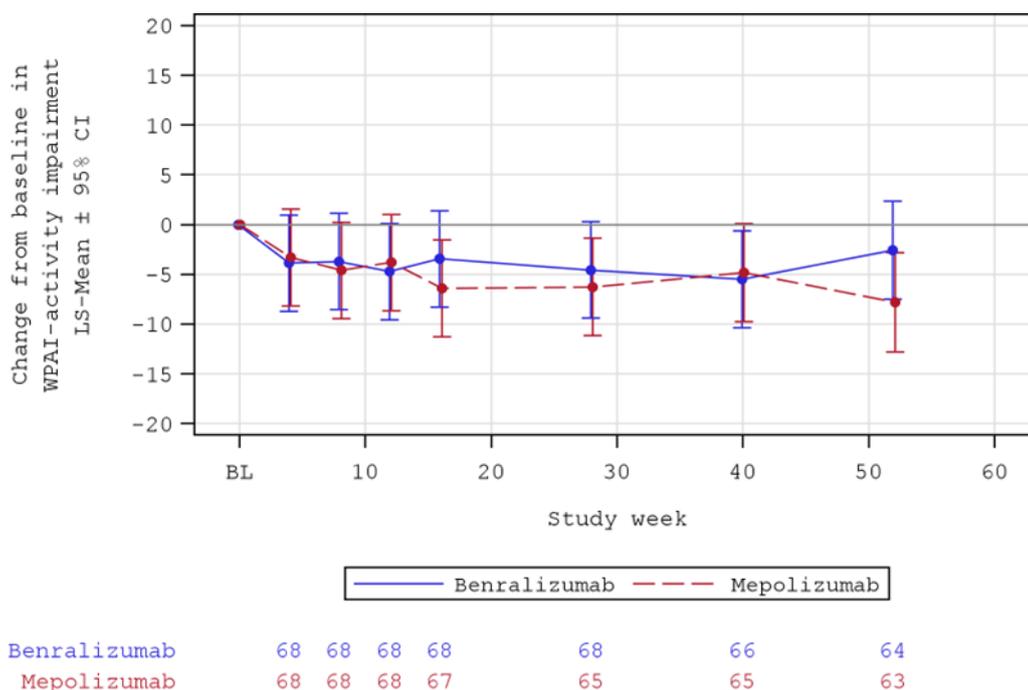
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI (Frage 6) im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI – Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline				
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/68 (97,1)	-4,56 (2,45) [-9,38; 0,26]	1,70 [-5,17; 8,58] 0,627	0,076 [-0,264; 0,416]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-6,26 (2,50) [-11,17; -1,36]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	-5,47 (2,48) [-10,34; -0,61]	-0,64 [-7,56; 6,27] 0,855	-0,154 [-0,497; 0,189]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	-4,83 (2,50) [-9,75; 0,08]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/64 (91,4)	-2,58 (2,52) [-7,52; 2,36]	5,23 [-1,79; 12,25] 0,144	0,171 [-0,178; 0,519]
Mepolizumab	70/63 (90,0)	-7,81 (2,54) [-12,80; -2,83]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet. b: Hedges`g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-11: Aktivitätsbeeinträchtigung – Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline aus der Studie MANDARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Analyse für die „Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI – Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 15$ Punkten)				
W52				
Benralizumab	70/22 (31,4)	1,100 [0,663; 1,826]	1,146 [0,556; 2,362]	2,9 [-13,7; 19,5]
Mepolizumab	70/20 (28,6)	0,712		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

In der Analyse zu „Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 15$ Prozentpunkten)“ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für „Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	n/N (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 15$ Prozentpunkten)		
W52	70/64 (91,4)	70/63 (90,0)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquote beläuft sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Arbeits- und Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Der SF-36v2 ist ein generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität. Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> Er besteht aus 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der Lebensqualität und bezieht sich auf den Zustand in der letzten Woche. Aus den ersten 35 Fragen wird ein 8-Domänen-Profil erstellt, wobei die Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit umfassen. Die letzte Frage bezieht sich auf die Gesundheitsveränderung zwischen dem aktuellen Zustand und dem Zustand vor einer Woche. Aus den ersten acht Domänen werden Summenscores für die körperliche Gesundheit (PCS) sowie für die mentale Gesundheit (MCS) berechnet. Ein höherer Score bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dargestellte Erhebungszeitpunkte: W28, W40, W52 Weitere Zeitpunkte werden in der Referenz „Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA“ dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline (W24 bis W52) • Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2 um 15 % (W52) <p>Dargestellt werden jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychischer Summenscore (MCS) - Körperlicher Summenscore (PCS)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der MANDARA Studie erfolgte die Randomisierung mittels IRT/RTSM und sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Daten wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Der eingesetzte SF36v2 ist ein validierter Fragebogen, der von den Patient:innen eigenständig ausgefüllt wurde und daher unabhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2“ als niedrig eingestuft werden.

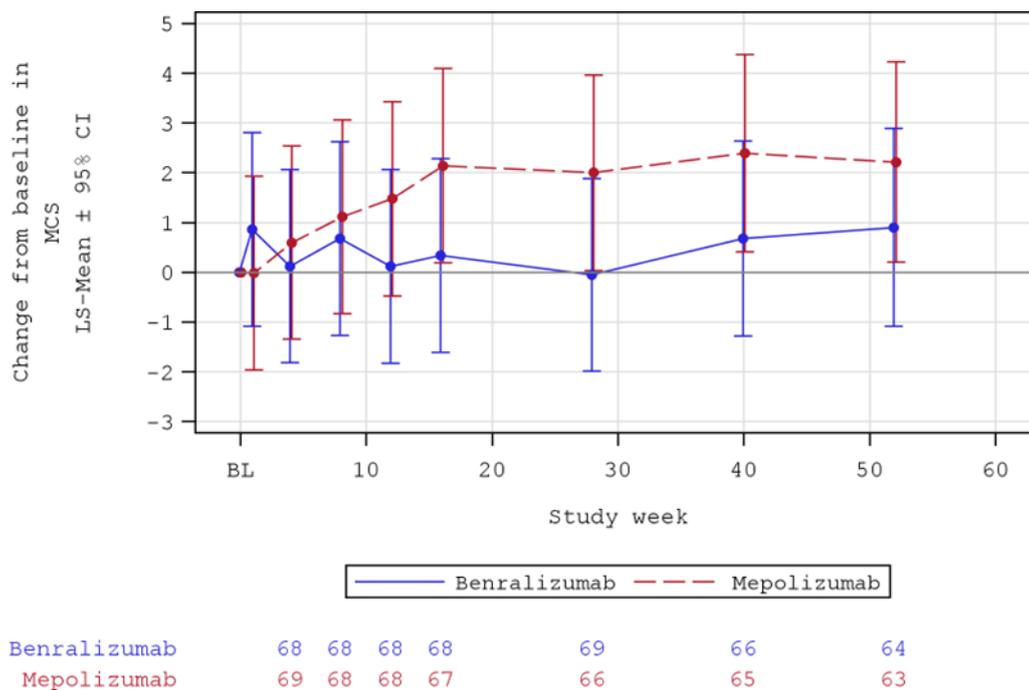
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

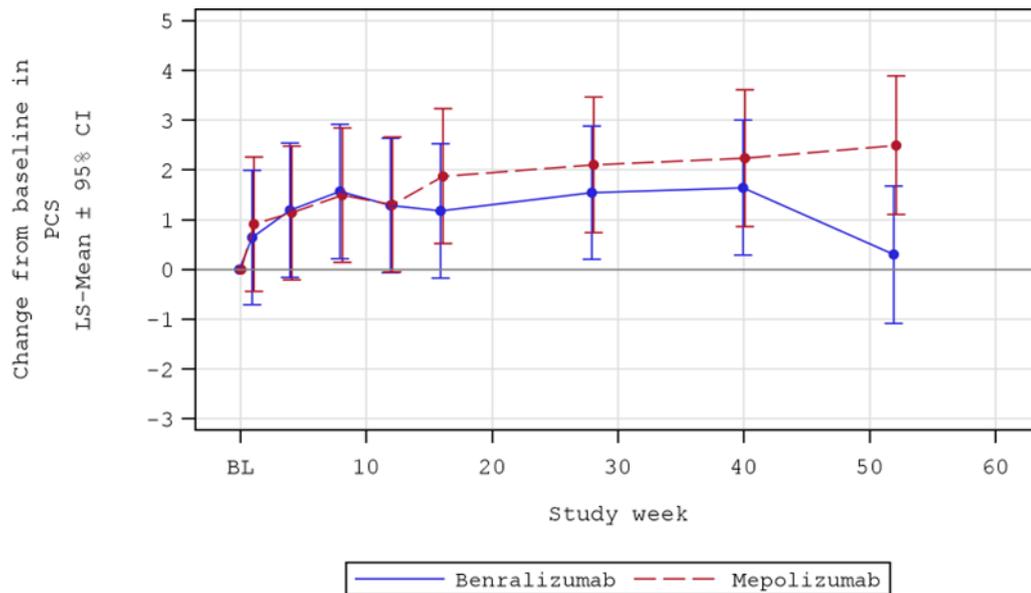
Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
Veränderung des SF-36v2-MCS im Vergleich zur Baseline				
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	-0,05 (0,98) [-1,99; 1,88]	-2,05 [-4,81; 0,71] 0,144	-0,170 [-0,508; 0,168]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	2,00 (1,00) [0,04; 3,97]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	0,68 (1,00) [-1,28; 2,64]	-1,71 [-4,50; 1,08] 0,229	-0,037 [-0,380; 0,305]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	2,39 (1,01) [0,41; 4,38]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/64 (91,4)	0,90 (1,01) [-1,09; 2,90]	-1,31 [-4,14; 1,52] 0,362	-0,035 [-0,382; 0,313]
Mepolizumab	70/63 (90,0)	2,22 (1,02) [0,21; 4,23]		
Veränderung des SF-36v2-PCS im Vergleich zur Baseline				
<i>W28</i>				
Benralizumab	70/69 (98,6)	1,54 (0,68) [0,20; 2,88]	-0,56 [-2,47; 1,35] 0,564	-0,085 [-0,422; 0,253]
Mepolizumab	70/66 (94,3)	2,10 (0,69) [0,74; 3,47]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	70/66 (94,3)	1,65 (0,69) [0,29; 3,00]	-0,59 [-2,52; 1,34] 0,548	-0,079 [-0,422; 0,263]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	2,24 (0,70) [0,87; 3,61]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	70/64 (91,4)	0,30 (0,70) [-1,08; 1,68]	-2,20 [-4,16; -0,24] 0,028	-0,314 [-0,664; 0,036]
Mepolizumab	70/63 (90,0)	2,49 (0,71) [1,10; 3,89]		

Variable Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges` g [95 %-KI] ^b
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet. b: Hedges` g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-12: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des MCS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA



Benralizumab	68	68	68	68	69	66	64
Mepolizumab	69	68	68	67	66	65	63

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-13: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Veränderung des PCS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Die Analyse der „Veränderung des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline“ zeigt für den MCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Auswertung des PCS zeigt sich zu W52 ein statistisch signifikanter Nachteil für Benralizumab (LS-MWD [95 %-KI]: -2,20 [-4,16; -0,24], $p=0,028$). Der Unterschied zwischen dem Benralizumab- und dem Mepolizumab-Arm ist dabei klinisch nicht relevant (Hedges' g [95 %-KI]: -0,314 [-0,664; 0,036]).

Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2 um 15 %

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 – Verbesserung des SF-36v2 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS um \geq 15 % ($\Delta \geq$ 9,6 Punkten)				
W52				
Benralizumab	70/7 (10,0)	0,875 [0,335; 2,282]	0,861 [0,294; 2,519]	-1,4 [-13,1; 10,2]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,785		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analysen zum „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS und SF-36v2-PCS um \geq 15 %“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für Verbesserung des SF-36v2 um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Variable Zeitpunkt	Benralizumab	Mepolizumab
	N/n (%)	N/n (%)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um \geq 15 % ($\Delta \geq$ 9,6 Punkten)		
W52	70/64 (91,4)	70/63 (90,0)
Rücklaufquote für Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-PCS-Score um \geq 15 % ($\Delta \geq$ 9,4 Punkten)		
W52	70/64 (91,4)	70/63 (90,0)
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Die Rücklaufquoten belaufen sich auf mind. 70 %. Damit ist das Verzerrungspotential durch Drop-out gering.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2“ wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MANDARA	<p><u>Definition:</u> Ein UE ist definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder einer Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Behandlungsdauer, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht.</p> <p>Ein SUE ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • führt zum Tod, • ist sofort lebensbedrohlich, • erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, • führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit im normalen Leben zu funktionieren, • ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler, • ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:innen gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Outcomes zu verhindern. <p>Als UESI/SMQ wurden in der MANDARA-Studie Bösartige Neubildungen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Hypersensitivität sowie Helmintheninfektionen erhoben.</p> <p>Die statistische Operationalisierung ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p><u>Datenanalyse/Methodik:</u> UE wurden während der gesamten Studienlaufzeit inkl. OLE erhoben. Sie wurden nach internationalen Standards der guten klinischen Praxis im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA Version 26.0 gemäß Data Management Plan dokumentiert. Weitere Analysen bspw. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden durchgeführt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u> Gesamtraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Nicht schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwere UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwerwiegende UE mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UESI/SMQ • Nicht schwere UESI/SMQ • Schwere UESI/SMQ • Schwerwiegende UESI/SMQ Zusätzlich erfolgt eine detaillierte Darstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT^a • Schwere UE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • SUE $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (nur deskriptiv)
a: beinhaltet Gesamtrate UE ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ in einem Studienarm Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
MANDARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur „Sicherheit“ wurden von den behandelnden Prüfärzten erhoben und gemäß MedDRA Version 26.0 kodiert. Die Datenerhebung erfolgte verblindet und die Daten wurden auf Basis der Safety-Population analysiert, welche alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, umfasst. Für die Studie MANDARA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung mittels eines IRT/RTSM erfolgte. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Teilnehmer:innen waren verblindet. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes „Sicherheit“ als niedrig eingestuft werden.

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

Gesamtraten

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Sicherheit – Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Jegliche UE				
Benralizumab	70/63 (90,0)	0,940 [0,857; 1,031]	0,403 [0,100; 1,627]	-5,7 [-15,6; 4,2]
Mepolizumab	70/67 (95,7)	0,192		
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
Benralizumab	70/62 (88,6)	0,954 [0,858; 1,061]	0,596 [0,185; 1,921]	-4,3 [-15,3; 6,7]
Mepolizumab	70/65 (92,9)	0,384		
Nicht schwere UE				
Benralizumab	70/34 (48,6)	0,895 [0,648; 1,236]	0,795 [0,409; 1,545]	-5,7 [-23,7; 12,2]
Mepolizumab	70/38 (54,3)	0,500		
Nicht schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
Benralizumab	70/62 (88,6)	0,984 [0,877; 1,104]	0,861 [0,294; 2,519]	-1,4 [-13,1; 10,2]
Mepolizumab	70/63 (90,0)	0,785		
Schwere UE				
Benralizumab	70/4 (5,7)	0,667 [0,197; 2,260]	0,646 [0,174; 2,398]	-2,9 [-12,8; 7,1]
Mepolizumab	70/6 (8,6)	0,515		
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
Benralizumab	70/2 (2,9)	0,400 [0,080; 1,993]	0,382 [0,072; 2,041]	-4,3 [-12,9; 4,3]
Mepolizumab	70/5 (7,1)	0,263		
SUE				
Benralizumab	70/4 (5,7)	0,444 [0,144; 1,376]	0,411 [0,120; 1,403]	-7,1 [-18,1; 3,8]
Mepolizumab	70/9 (12,9)	0,160		

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
Benralizumab	70/2 (2,9)	0,250 [0,055; 1,136]	0,228 [0,047; 1,115]	-8,6 [-18,4; 1,3]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,073		
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Benralizumab	70/0 (0,0)	0,200 ^c [0,010; 4,092]	0,194 ^c [0,009; 4,122]	-2,9 [-8,2; 2,5]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,296		
UE, die zum Tod führten				
Es traten keine UE, die zum Tod geführt haben in der DB-Phase in beiden Behandlungsarmen in der Studie MANDARA auf.				
<p>N: Anzahl Patient:innen in der Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analyse zum Endpunkt „Gesamtraten UE“ zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Über alle Gesamtraten-UE Endpunkte hinweg zeigen sich numerisch im Benralizumab-Arm weniger UEs als im Mepolizumab-Arm.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesamtraten UESI/SMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
UESI „Bösartige Neubildungen“				
<i>UESI</i>				
Benralizumab	70/1 (1,4)	0,500 [0,046; 5,389]	0,493 [0,044; 5,562]	-1,4 [-7,6; 4,8]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,568		
<i>Nicht-schwere UESI</i>				
Benralizumab	70/1 (1,4)	3,000 ^c [0,124; 72,405]	3,043 ^c [0,122; 75,990]	1,4 [-2,8; 5,6]
Mepolizumab	70/0 (0,0)	0,499		
<i>Schwere UESI</i>				
Benralizumab	70/0 (0,0)	0,200 ^c [0,010; 4,092]	0,194 ^c [0,009; 4,122]	-2,9 [-8,2; 2,5]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,296		
<i>SUESI</i>				
Benralizumab	70/0 (0,0)	0,200 ^c [0,010; 4,092]	0,194 ^c [0,009; 4,122]	-2,9 [-8,2; 2,5]
Mepolizumab	70/2 (2,9)	0,296		
UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“				
<i>UESI</i>				
Benralizumab	70/11 (15,7)	0,917 [0,434; 1,937]	0,901 [0,368; 2,205]	-1,4 [-15,1; 12,3]
Mepolizumab	70/12 (17,1)	0,820		
<i>Nicht-schwere UESI</i>				
Benralizumab	70/11 (15,7)	0,917 [0,434; 1,937]	0,901 [0,368; 2,205]	-1,4 [-15,1; 12,3]
Mepolizumab	70/12 (17,1)	0,820		
UESI „Hypersensitivität“				
<i>UESI</i>				
Benralizumab	70/12 (17,1)	0,923 [0,453; 1,880]	0,907 [0,382; 2,156]	-1,4 [-15,5; 12,7]
Mepolizumab	70/13 (18,6)	0,825		
<i>Nicht-schwere UESI</i>				
Benralizumab	70/12 (17,1)	1,000 [0,483; 2,072]	1,000 [0,415; 2,409]	0,0 [-13,9; 13,9]
Mepolizumab	70/12 (17,1)	1,000		

Ereignis Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Schwere UESI				
Benralizumab	70/0 (0,0)	0,333 ^c [0,014; 8,045]	0,329 ^c [0,013; 8,206]	-1,4 [-5,6; 2,8]
Mepolizumab	70/1 (1,4)	0,499		
<p>N: Anzahl Patient:innen in der Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Die Analyse zum Endpunkt „Gesamtraten UESI/SMQ“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Detaillierte Darstellung der UE nach SOC und PT gemäß Verfo

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)

SOC PT Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
SOC Augenerkrankungen				
Benralizumab	70/3 (4,3)	0,375 [0,104; 1,355]	0,347 [0,088; 1,367]	-7,1 [-17,4; 3,1]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,135		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Benralizumab	70/11 (15,7)	0,579 [0,298; 1,125]	0,500 [0,218; 1,150]	-11,4 [-26,3; 3,5]
Mepolizumab	70/19 (27,1)	0,107		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Benralizumab	70/26 (37,1)	1,238 [0,774; 1,981]	1,379 [0,682; 2,789]	7,1 [-9,9; 24,2]
Mepolizumab	70/21 (30,0)	0,373		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Benralizumab	70/49 (70,0)	0,907 [0,743; 1,108]	0,691 [0,324; 1,473]	-7,1 [-23,1; 8,8]
Mepolizumab	70/54 (77,1)	0,340		
PT COVID-19				
Benralizumab	70/15 (21,4)	0,789 [0,437; 1,425]	0,732 [0,337; 1,592]	-5,7 [-21,3; 9,9]
Mepolizumab	70/19 (27,1)	0,433		
PT Nasopharyngitis				
Benralizumab	70/6 (8,6)	0,600 [0,231; 1,561]	0,563 [0,193; 1,643]	-5,7 [-17,6; 6,2]
Mepolizumab	70/10 (14,3)	0,295		
PT Sinusitis				
Benralizumab	70/5 (7,1)	0,625 [0,215; 1,817]	0,596 [0,185; 1,921]	-4,3 [-15,3; 6,7]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,388		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Benralizumab	70/11 (15,7)	0,611 [0,312; 1,198]	0,539 [0,233; 1,245]	-10,0 [-24,8; 4,8]
Mepolizumab	70/18 (25,7)	0,151		

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

SOC PT Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Benralizumab	70/20 (28,6)	1,000 [0,592; 1,688]	1,000 [0,480; 2,082]	0,0 [-16,4; 16,4]
Mepolizumab	70/20 (28,6)	1,000		
PT Arthralgie				
Benralizumab	70/12 (17,1)	1,500 [0,653; 3,443]	1,603 [0,612; 4,203]	5,7 [-7,3; 18,7]
Mepolizumab	70/8 (11,4)	0,339		
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Benralizumab	70/20 (28,6)	1,053 [0,617; 1,794]	1,074 [0,513; 2,249]	1,4 [-14,8; 17,7]
Mepolizumab	70/19 (27,1)	0,850		
PT Kopfschmerzen				
Benralizumab	70/12 (17,1)	1,091 [0,516; 2,305]	1,110 [0,454; 2,715]	1,4 [-12,3; 15,1]
Mepolizumab	70/11 (15,7)	0,820		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Benralizumab	70/13 (18,6)	1,000 [0,500; 2,001]	1,000 [0,427; 2,344]	0,0 [-14,3; 14,3]
Mepolizumab	70/13 (18,6)	1,000		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Benralizumab	70/15 (21,4)	0,833 [0,457; 1,518]	0,788 [0,360; 1,724]	-4,3 [-19,8; 11,2]
Mepolizumab	70/18 (25,7)	0,551		
SOC Gefäßerkrankungen				
Benralizumab	70/3 (4,3)	0,333 [0,094; 1,180]	0,303 [0,079; 1,173]	-8,6 [-19,2; 2,0]
Mepolizumab	70/9 (12,9)	0,088		
N: Anzahl Patient:innen in Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum Endpunkt „UE nach SOC und PT“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Schwere UE nach SOC und PT gemäß Verfo

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)

SOC PT Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Benralizumab	70/4 (5,7)	9,000 ^c [0,494; 164,086]	9,541 ^c [0,504; 180,643]	5,7 [-1,2; 12,6]
Mepolizumab	70/0 (0,0)	0,138		
N: Anzahl Patient:innen in Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

SUE nach SOC und PT gemäß Verfo

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA (Sicherheitspopulation)

SOC PT Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Benralizumab	70/2 (2,9)	0,500 [0,095; 2,642]	0,485 [0,086; 2,740]	-2,9 [-11,0; 5,3]
Mepolizumab	70/4 (5,7)	0,414		
N: Anzahl Patient:innen in Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Die Analyse zum Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen

Deskriptive Darstellung der Therapieabbrüche nach SOC und PT gemäß Verfo

Tabelle 4-88: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MANDARA

SOC PT Studienarm	Patient:innen mit Ereignis N/n (%)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Benralizumab	70/0 (0,0)
Mepolizumab	70/2 (2,9)
PT Prostatakarzinom	
Benralizumab	70/0 (0,0)
Mepolizumab	70/2 (2,9)
N: Anzahl Patient:innen in Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)	

Die „Deskriptive Darstellung der Therapieabbrüche nach SOC und PT“ zeigt für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ als auch auf PT-Ebene „Prostatakarzinom“ kein Ereignis, welches zu einem Therapieabbruch im Benralizumab-Arm (0,0 %) führte und jeweils zwei (2,9 %) durch UE verursachte Therapieabbrüche im Mepolizumab-Arm.

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.

Eine Meta-Analyse zu den Sicherheits-Endpunkten wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der Studie MANDARA erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MANDARA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten: Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests können die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse erhöhen.

Gemäß VerfO des G-BA sollten Subgruppen-Analysen nur durchgeführt werden, wenn:

- die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient:innen umfassen.
- in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (binäre Analysen und Überlebenszeiten).

Aufgrund einer zu geringen Patientenzahl in den Behandlungsarmen (in den resultierenden Subgruppen weniger als 10 Patient:innen) bzw. einer geringen Ereignisrate (weniger als 10 Ereignisse) wird auf eine Durchführung der Subgruppenanalysen für folgende Endpunkte verzichtet:

- Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52
- Einzelkomponente der Remission (steroidfreie Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis von 0 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52
- Zeit bis zum ersten schweren Rezidiv
- Anteil Patient:innen mit Hospitalisierung bis zum Ende der DB-Phase
- Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % oder mehr ($\geq 9,6$ Punkte)
- Schwere UE
- Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UESI „Bösartige Neubildungen“
- Nicht-schwere UESI „Bösartige Neubildungen“
- Schwere UESI „Bösartige Neubildungen“
- SUESI „Bösartige Neubildungen“
- Schwere UESI „Hypersensitivität“

In der Studie MANDARA waren folgende Subgruppenmerkmale *a priori* definiert:

- Alter (≥ 18 Jahre - ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- BMI zur Baseline (≤ 30 kg/m² vs. > 30 kg/m²)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Japan vs. Rest der Welt)
- Eosinophilenzahl zur Baseline (< 150 Zellen/ μ l vs. ≥ 150 Zellen/ μ l)
- OCS-Dosis zur Baseline (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag)
- Immunsuppressive Therapie zur Baseline (ja vs. nein)
- VDI-Score zur Baseline (< 5 vs. ≥ 5)
- Zeit seit der EGPA-Diagnose (≤ 4 Jahre vs. > 4 Jahre)
- ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening): ja vs. nein

Die Subgruppenmerkmale „Abstammung“ und „Geographische Region“ erfüllen nicht die Verfo-Vorgaben des G-BA und werden daher nicht in den Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Post hoc wurden folgende Subgruppen berechnet:

- Rezidivierende EGPA (ja vs. nein)
- Therapierefraktäre EGPA (ja vs. nein)
- Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA (ja vs. nein)

Für alle Subgruppenanalysen werden nur dann Interaktionstests durchgeführt, wenn die erforderliche Mindestanzahl an Ereignissen in mindestens einer Subgruppe erfüllt ist. Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest mit einem p-Wert < 0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene detailliert dargestellt.

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-89 präsentiert. In Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt.

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

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Mortalität^a												
Morbidität												
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission												
W36 und 48	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
W52	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag)												
W36 und 48	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
W52	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag)												
W36 und 48	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
W52	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
-Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0												
-Krankheitsaktivität anhand BVAS: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0												
W36 und 48	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelkomponente der Remission (steroidfreie Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag												
W36 und 48	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag												
W36 und 48	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag												
W36 und 48	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg /Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Rezidiv												
Gesamter Beobachtungszeitraum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)												
Gesamter Beobachtungszeitraum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von 0 mg/Tag												
W49-W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag												
W49-W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von $\leq 7,5$ mg /Tag												
W49-W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\Delta \geq 0,9$ Punkte)												
W49-52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % ($\Delta \geq 16,5$ Punkte)												
W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkte) oder mehr												
W52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\Delta \geq 1$ Punkt)												
W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um ≥ 15 % ($\Delta \geq 15$ Punkten)												
W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lebensqualität												
Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um ≥ 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkten)												
W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-PCS-Score um ≥ 15 % ($\Delta \geq 9,4$ Punkten)												
W52	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver) Status ^j (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Sicherheit												
Jegliche UE												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UESI												
UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht-schwere UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UESI „Hypersensitivität“												
DB-Phase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Nicht-schwere UESI „Hypersensitivität“												
DB-Phase	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT gemäß VefOⁿ												
Schwere UE nach SOC und PT gemäß VefOⁿ												
SUE nach SOC und PT gemäß VefOⁿ												
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. b: ≥ 18 Jahre - ≤ 65 Jahre vs > 65 Jahre. c: Männlich vs. weiblich. d: ≤ 30 kg/m² vs. > 30 kg/m². e: < 150 Zellen/μl vs. ≥ 150 Zellen/μl. f: < 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag. g: Ja vs. nein. h: < 5 vs. ≥ 5. i: ≤ 4 Jahre vs. > 4 Jahre. j: Ja (historisch oder zum Screening) vs. nein. k: Ja vs. nein. l: Ja vs. nein. m: Ja vs. nein. n: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Es gab keine statistisch signifikanten UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT in der Studie MANDARA. <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-90 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 4-90: p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt– Studie MANDARA

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver) Status ^j (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Mortalität^a												
Morbidität												
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission												
W36 und 48	0,543	0,213	0,178	0,203	0,065	0,555	0,165	0,785	0,451	0,483	0,741	0,817
W52	0,942	0,291	0,940	0,816	0,040	0,376	0,471	0,087	0,669	0,349	0,846	0,289
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag)												
W36 und 48	0,595	0,346	0,825	NE	0,157	0,028	0,083	0,289	0,893	0,425	0,726	0,683
W52	0,463	0,033	0,197	0,693	0,186	0,020	0,795	0,332	0,330	0,262	NE	0,290
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	0,377	0,253	0,526	0,619	0,083	0,031	0,037	0,390	0,309	0,228	0,232	0,853
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag)												
W36 und 48	0,543	0,301	0,672	0,714	0,119	0,015	0,519	0,492	0,910	0,057	0,613	0,175
W52	0,559	0,269	0,125	0,290	0,052	0,035	0,408	0,287	0,612	0,150	0,797	0,104

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	0,541	0,089	0,618	0,210	0,030	0,021	0,368	0,585	0,953	0,494	0,623	0,959
-Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0												
-Krankheitsaktivität anhand BVAS: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0												
W36 und 48	0,359	0,240	0,765	0,241	0,072	0,528	0,751	0,304	0,909	0,364	0,273	0,061
W52	0,387	0,149	0,339	0,541	0,288	0,358	0,155	0,107	0,197	0,479	0,020	0,005
Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	0,338	0,115	0,781	0,872	0,113	0,367	0,201	0,192	0,286	0,762	0,533	0,396
Einzelkomponente der Remission (steroidfreie Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis = 0 mg/Tag												
W36 und 48	0,640	0,129	0,093	0,173	0,151	0,694	0,143	0,438	0,878	0,246	0,201	0,756
W52	0,924	0,207	0,696	0,655	0,062	0,432	0,601	0,092	0,808	0,349	1,000	0,384
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag												
W36 und 48	0,540	0,176	0,761	0,912	0,268	0,017	0,105	0,226	0,658	0,314	0,392	0,931
W52	0,399	0,026	0,158	0,357	0,292	0,011	0,898	0,441	0,500	0,177	0,619	0,439

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapierefraktäre EGPA ^l	Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA ^m
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	0,377	0,923	0,940	0,911	0,163	0,013	0,034	0,603	0,287	0,401	0,235	0,558
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag												
W36 und 48	0,757	0,375	0,779	0,512	0,767	0,003	0,700	0,842	0,311	0,080	0,058	0,874
W52	0,793	0,327	0,098	0,146	0,151	0,009	0,264	0,509	0,809	0,107	0,615	0,291
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52												
W24 und Erhalt bis W52	0,707	0,320	0,088	0,068	0,308	0,044	0,679	0,840	0,924	0,220	0,072	0,457
Zeit bis zum ersten Rezidiv												
Gesamter Beobachtungszeitraum	0,092	0,039	0,441	0,939	0,444	0,058	0,264	0,057	0,632	0,218	0,998	0,241
Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)												
Gesamter Beobachtungszeitraum	0,072	0,028	0,610	0,767	0,655	0,297	0,679	0,021	0,306	0,115	0,829	0,274
Jährliche Hospitalisierungsrate												
Gesamter Beobachtungszeitraum	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,863	0,112	0,476	0,353	0,009	0,063	0,371	0,655	0,273	0,364	0,580	0,804
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von 0 mg/Tag												
W49-W52	0,610	0,542	0,663	0,560	0,261	0,539	0,198	0,243	0,987	0,837	0,509	0,548
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag												
W49-W52	0,450	0,007	0,795	NE	0,181	0,013	0,527	0,355	0,597	0,137	0,710	0,291
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 7,5 mg/Tag												
W49-W52	0,996	0,031	0,165	0,377	0,169	0,010	0,893	0,721	0,542	0,155	0,666	0,353
Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,921	0,037	0,596	0,075	0,041	0,807	0,197	0,330	0,237	0,613	0,188	0,038
Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,170	0,060	0,127	0,651	0,736	0,402	0,999	0,623	0,406	0,708	0,213	0,061
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % (Δ ≥ 0,9 Punkte)												
W49-52	0,803	0,334	0,145	0,701	0,041	0,549	0,755	0,560	0,023	0,621	0,086	0,181
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,896	0,597	0,128	0,715	0,923	0,600	0,465	0,914	0,803	0,093	0,136	0,931
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % (Δ ≥ 16,5 Punkte)												
W52	0,347	0,247	0,751	0,918	0,157	0,872	0,242	0,403	0,827	0,022	0,010	0,902

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistente EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistente EGPA ^m
Veränderung des VDI im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,319	0,241	0,700	0,733	0,795	0,146	0,132	0,813	0,218	0,294	0,934	0,271
Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkte) oder mehr												
W52	0,342	0,575	0,456	0,752	0,908	0,032	0,569	0,511	0,486	0,440	0,142	0,048
Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,734	0,026	0,002	0,577	0,027	0,629	0,404	0,047	0,009	0,040	0,004	0,392
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\Delta \geq 1$ Punkt)												
W52	0,903	0,947	0,966	0,318	0,960	0,932	0,122	0,029	0,479	0,426	0,166	0,615
Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,476	0,455	0,591	0,439	0,795	0,866	0,285	0,457	0,667	0,858	0,773	0,791
Anteil Patient:innen mit Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) um ≥ 15 % ($\Delta \geq 15$ Punkten)												
W52	0,149	0,240	0,436	0,843	0,526	0,393	0,778	0,859	0,553	0,541	0,972	0,638
Lebensqualität												
Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,606	0,761	0,550	0,082	0,461	0,586	0,504	0,140	0,002	0,083	0,120	0,981
Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline												
Gesamt	0,026	0,799	0,046	0,455	0,346	0,430	0,121	0,605	0,608	0,808	0,834	0,648

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapieresistenz EGPA ^l	Rezidivierende und therapieresistenz EGPA ^m
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um ≥ 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkten)												
W52	0,997	0,327	0,016	0,111	0,519	0,163	0,735	0,574	0,010	0,684	0,610	0,723
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-PCS-Score um ≥ 15 % ($\Delta \geq 9,4$ Punkten)												
W52	0,974	0,132	0,043	0,917	0,270	NE	0,096	NE	0,300	0,240	NE	0,839
Sicherheit												
Jegliche UE												
DB-Phase	0,386	0,167	0,020	0,195	0,271	0,075	0,641	0,542	0,908	0,766	0,233	0,470
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse												
DB-Phase	0,506	0,383	0,484	0,158	0,946	0,184	0,526	0,895	0,759	0,862	0,874	0,790
Nicht schwere UE												
DB-Phase	0,879	0,146	0,394	0,950	0,066	0,847	0,242	0,956	0,895	0,264	0,411	0,955
Nicht schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse												
DB-Phase	0,237	0,165	0,713	0,082	0,623	0,370	0,746	0,981	0,939	0,841	0,808	0,989
SUE												
DB-Phase	0,176	NE	NE	0,519	NE	0,575	NE	NE	NE	0,182	0,910	NE
UESI												
UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“												
DB-Phase	0,959	0,591	0,496	0,947	0,830	0,163	0,628	0,460	0,709	0,150	0,267	0,809

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

Endpunkte der Studie MANDARA	Alter ^b	Geschlecht ^c	BMI zur Baseline ^d	Eosinophilenzahl zur Baseline ^e	OCS-Dosis zur Baseline ^f	Immunsuppressive Therapie zur Baseline ^g	VDI-Score zur Baseline ^h	Zeit seit der EGPA-Diagnose ⁱ	ANCA (positiver Status) (historisch oder zum Screening)	Rezidivierende EGPA ^k	Therapierefraktäre EGPA ^l	Rezidivierende und therapierefraktäre EGPA ^m
Nicht-schwere UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“												
DB-Phase	0,959	0,591	0,496	0,947	0,830	0,163	0,628	0,460	0,709	0,150	0,267	0,809
UESI „Hypersensitivität“												
DB-Phase	0,580	0,217	0,145	0,668	0,444	0,617	0,975	0,850	0,180	0,920	0,831	0,770
Nicht-schwere UESI „Hypersensitivität“												
DB-Phase	0,630	0,165	0,201	NE	0,367	0,887	0,879	0,952	0,135	0,825	0,652	0,490
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p> <p>N.b. = nicht berechenbar</p> <p>NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.</p> <p>b: ≥ 18 Jahre - ≤ 65 Jahre vs > 65 Jahre.</p> <p>c: Männlich vs. weiblich.</p> <p>d: ≤ 30 kg/m² vs. > 30 kg/m².</p> <p>e: < 150 Zellen/μl vs. ≥ 150 Zellen/μl.</p> <p>f: < 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag.</p> <p>g: Ja vs. nein.</p> <p>h: < 5 vs. ≥ 5.</p> <p>i: ≤ 4 Jahre vs. > 4 Jahre.</p> <p>j: Ja (historisch oder zum Screening) vs. nein.</p> <p>k: Ja vs. nein.</p> <p>l: Ja vs. nein.</p> <p>m: Ja vs. nein.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für alle Subgruppenanalysen berichtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt ($p < 0,05$).

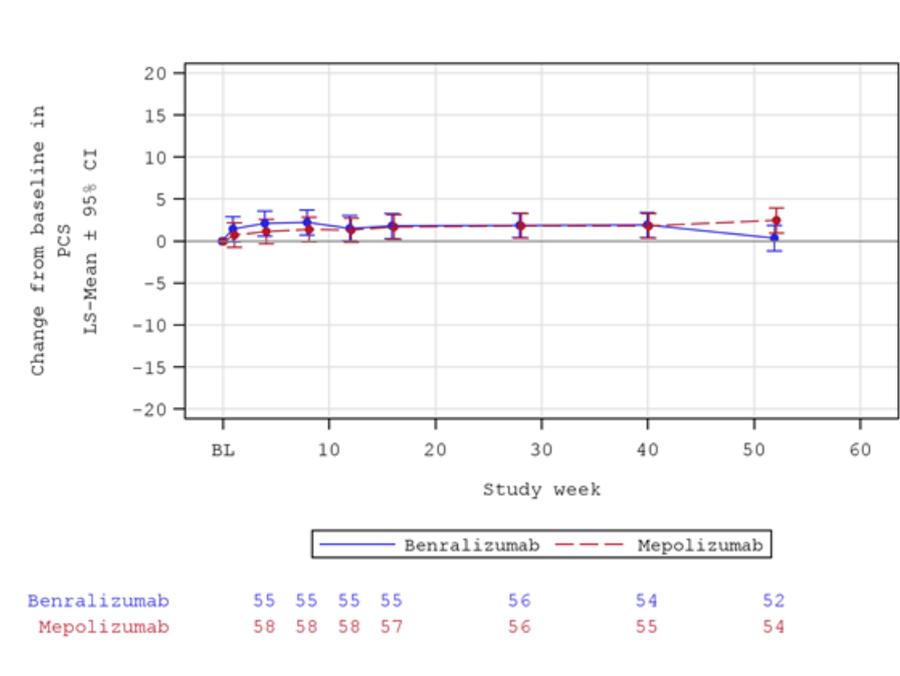
Zusätzlich werden im Anhang 4G alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Wert aus dem Interaktionstest präsentiert, bei denen die Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient:innen umfassen, sofern bei binären Daten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

4.3.1.3.2.1 Alter

Tabelle 4-91: Ergebnisse kontinuierlicher Analysen für die Subgruppe „Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

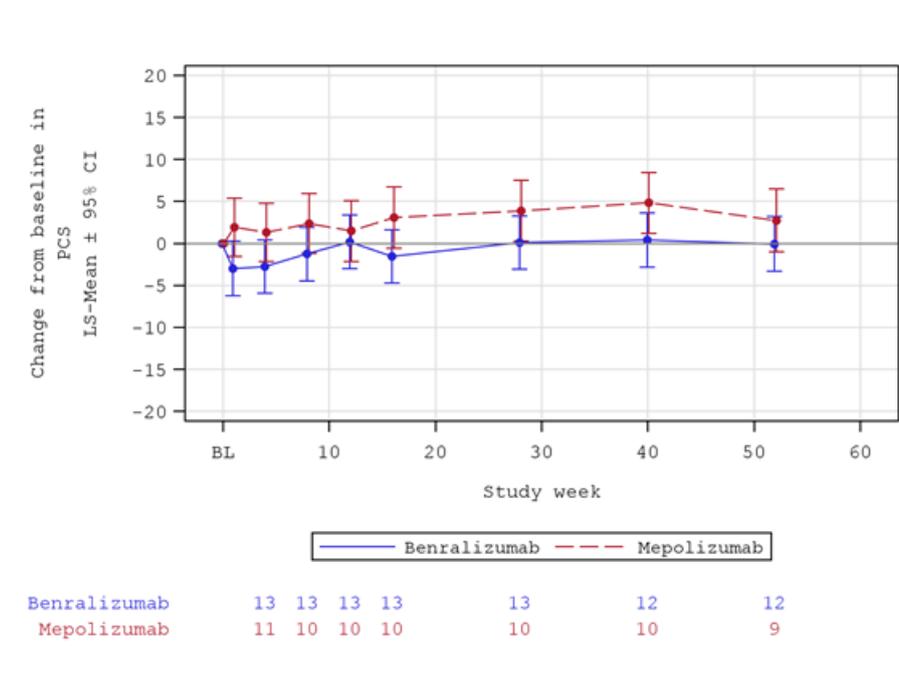
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Lebensqualität				
<i>Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,026^c</i>				
<i>≥ 18 - 65 Jahre</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	57/56 (98,2)	1,85 (0,75) [0,38; 3,32]	0,04 (1,06) [-2,04; 2,12] 0,970	-0,034 [-0,405; 0,336]
Mepolizumab	59/56 (94,9)	1,81 (0,75) [0,35; 3,28]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	57/54 (94,7)	1,91 (0,76) [0,42; 3,40]	0,11 (1,07) [-1,99; 2,21] 0,917	-0,022 [-0,397; 0,354]
Mepolizumab	59/55 (93,2)	1,80 (0,75) [0,32; 3,27]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	57/52 (91,2)	0,37 (0,77) [-1,15; 1,88]	-2,09 (1,08) [-4,22; 0,04] 0,055	-0,315 [-0,698; 0,068]
Mepolizumab	59/54 (91,5)	2,45 (0,76) [0,96; 3,94]		
<i>> 65 Jahre</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	13/13 (100,0)	0,11 (1,60) [-3,07; 3,29]	-3,78 (2,44) [-8,63; 1,08] 0,126	-0,353 [-1,184; 0,478]
Mepolizumab	11/10 (90,9)	3,89 (1,83) [0,26; 7,52]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	13/12 (92,3)	0,41 (1,63) [-2,82; 3,65]	-4,40 (2,46) [-9,30; 0,49] 0,077	-0,345 [-1,190; 0,500]
Mepolizumab	11/10 (90,9)	4,82 (1,83) [1,18; 8,46]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	13/12 (92,3)	-0,05 (1,64) [-3,31; 3,21]	-2,78 (2,51) [-7,77; 2,21] 0,271	-0,296 [-1,165; 0,572]
Mepolizumab	11/9 (81,8)	2,73 (1,89) [-1,02; 6,48]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-14: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Alter - ≥ 18 - 65 Jahre



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-15: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Alter - > 65 Jahre

Für den Endpunkt „Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „Alter“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen waren jedoch die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen weder statistisch signifikant noch klinisch relevant. Es wird deshalb nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe „Alter“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Geschlecht

Tabelle 4-92: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,037^c</i>				
<i>Männlich</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-1,58 (0,26) [-2,09; -1,06]	0,14 (0,35) [-0,56; 0,84] 0,693	0,126 [-0,411; 0,663]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-1,72 (0,24) [-2,18; -1,25]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-1,99 (0,26) [-2,50; -1,48]	-0,03 (0,35) [-0,73; 0,66] 0,921	-0,035 [-0,570; 0,499]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-1,95 (0,24) [-2,43; -1,48]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-1,83 (0,26) [-2,34; -1,31]	0,09 (0,35) [-0,61; 0,79] 0,799	-0,040 [-0,577; 0,497]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-1,92 (0,24) [-2,38; -1,45]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-1,88 (0,26) [-2,40; -1,36]	0,04 (0,35) [-0,66; 0,73] 0,921	-0,028 [-0,565; 0,509]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-1,92 (0,24) [-2,38; -1,45]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-1,49 (0,26) [-2,01; -0,98]	0,42 (0,36) [-0,28; 1,13] 0,237	0,116 [-0,429; 0,662]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	-1,92 (0,24) [-2,39; -1,44]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-1,79 (0,26) [-2,30; -1,28]	0,13 (0,35) [-0,57; 0,83] 0,714	0,016 [-0,519; 0,551]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-1,92 (0,24) [-2,39; -1,45]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W48</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-1,67 (0,26) [-2,18; -1,16]	0,11 (0,35) [-0,58; 0,81] 0,748	-0,008 [-0,538; 0,523]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-1,78 (0,24) [-2,25; -1,32]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-1,58 (0,26) [-2,10; -1,06]	0,01 (0,35) [-0,69; 0,70] 0,987	0,060 [-0,477; 0,597]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-1,58 (0,24) [-2,05; -1,12]		
<i>Weiblich</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-1,66 (0,18) [-2,02; -1,30]	0,06 (0,27) [-0,46; 0,59] 0,816	-0,068 [-0,502; 0,367]
Mepolizumab	39/38 (97,4)	-1,72 (0,20) [-2,11; -1,34]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-1,91 (0,18) [-2,27; -1,54]	0,01 (0,28) [-0,53; 0,55] 0,972	-0,067 [-0,513; 0,379]
Mepolizumab	39/35 (89,7)	-1,92 (0,20) [-2,32; -1,52]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-2,02 (0,19) [-2,38; -1,65]	-0,09 (0,27) [-0,62; 0,44] 0,745	-0,105 [-0,544; 0,334]
Mepolizumab	39/38 (97,4)	-1,93 (0,20) [-2,32; -1,54]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-2,00 (0,18) [-2,36; -1,64]	-0,47 (0,27) [-1,01; 0,07] 0,087	-0,254 [-0,699; 0,190]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-1,53 (0,20) [-1,92; -1,13]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-2,08 (0,18) [-2,44; -1,72]	-0,20 (0,27) [-0,74; 0,33] 0,455	-0,133 [-0,573; 0,307]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-1,88 (0,20) [-2,27; -1,49]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W44</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-1,88 (0,18) [-2,24; -1,52]	0,12 (0,27) [-0,42; 0,65] 0,666	-0,085 [-0,526; 0,355]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-2,00 (0,20) [-2,40; -1,60]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-1,88 (0,18) [-2,24; -1,52]	0,16 (0,28) [-0,38; 0,71] 0,555	-0,004 [-0,452; 0,443]
Mepolizumab	39/34 (87,2)	-2,05 (0,21) [-2,45; -1,64]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-2,02 (0,18) [-2,38; -1,66]	-0,95 (0,27) [-1,48; -0,42] <0,001	-0,304 [-0,743; 0,136]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-1,07 (0,20) [-1,46; -0,67]		
Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,026^c				
<i>Männlich</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,59 (0,21) [-1,01; -0,17]	0,03 (0,29) [-0,53; 0,59] 0,910	0,009 [-0,518; 0,536]
Mepolizumab	31/31 (100,0)	-0,62 (0,19) [-1,00; -0,25]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,39 (0,21) [-0,81; 0,03]	0,26 (0,29) [-0,30; 0,83] 0,362	0,169 [-0,367; 0,705]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,65 (0,19) [-1,03; -0,27]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,56 (0,21) [-0,98; -0,14]	0,05 (0,29) [-0,51; 0,62] 0,851	-0,027 [-0,568; 0,514]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,61 (0,20) [-1,00; -0,23]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,35 (0,21) [-0,77; 0,07]	0,36 (0,29) [-0,21; 0,93] 0,214	0,235 [-0,301; 0,772]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,71 (0,20) [-1,09; -0,33]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W28</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,31 (0,21) [-0,73; 0,11]	0,25 (0,29) [-0,31; 0,82] 0,382	0,167 [-0,369; 0,702]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,56 (0,20) [-0,95; -0,18]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,51 (0,21) [-0,93; -0,09]	0,02 (0,29) [-0,55; 0,58] 0,950	0,054 [-0,481; 0,589]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,53 (0,20) [-0,91; -0,14]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,39 (0,21) [-0,81; 0,03]	0,36 (0,29) [-0,21; 0,93] 0,212	0,341 [-0,202; 0,885]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	-0,75 (0,20) [-1,14; -0,37]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,35 (0,21) [-0,77; 0,07]	0,44 (0,29) [-0,13; 1,00] 0,129	0,292 [-0,242; 0,825]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,79 (0,19) [-1,17; -0,41]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,43 (0,21) [-0,85; -0,01]	0,41 (0,29) [-0,16; 0,98] 0,155	0,285 [-0,253; 0,822]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,84 (0,20) [-1,22; -0,46]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,43 (0,21) [-0,85; -0,01]	0,43 (0,29) [-0,14; 0,99] 0,138	0,298 [-0,236; 0,832]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,86 (0,19) [-1,24; -0,48]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,47 (0,21) [-0,89; -0,05]	0,14 (0,29) [-0,43; 0,71] 0,620	0,021 [-0,524; 0,567]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	-0,61 (0,20) [-1,00; -0,23]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,51 (0,21) [-0,93; -0,09]	0,18 (0,29) [-0,38; 0,75] 0,527	0,108 [-0,423; 0,640]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,69 (0,19) [-1,07; -0,31]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W36</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,43 (0,21) [-0,85; -0,01]	0,30 (0,29) [-0,27; 0,86] 0,304	0,206 [-0,326; 0,738]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,73 (0,19) [-1,11; -0,34]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,51 (0,21) [-0,93; -0,09]	0,15 (0,29) [-0,42; 0,71] 0,615	0,034 [-0,503; 0,571]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,66 (0,19) [-1,04; -0,28]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,30 (0,22) [-0,72; 0,13]	0,59 (0,29) [0,02; 1,17] 0,042	0,293 [-0,253; 0,839]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,89 (0,19) [-1,27; -0,51]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,47 (0,22) [-0,90; -0,05]	0,45 (0,29) [-0,12; 1,02] 0,119	0,263 [-0,276; 0,802]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,93 (0,19) [-1,31; -0,55]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,14 (0,22) [-0,56; 0,29]	0,48 (0,29) [-0,10; 1,05] 0,103	0,300 [-0,244; 0,844]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,62 (0,20) [-1,00; -0,23]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,51 (0,22) [-0,94; -0,09]	0,41 (0,29) [-0,16; 0,98] 0,157	0,237 [-0,301; 0,776]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,93 (0,19) [-1,31; -0,55]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,35 (0,22) [-0,77; 0,08]	0,39 (0,29) [-0,19; 0,96] 0,186	0,165 [-0,383; 0,713]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,73 (0,20) [-1,12; -0,35]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,34 (0,22) [-0,77; 0,09]	0,40 (0,29) [-0,17; 0,98] 0,169	0,262 [-0,288; 0,811]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,74 (0,20) [-1,13; -0,36]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W44</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,56 (0,22) [-0,98; -0,13]	0,34 (0,29) [-0,23; 0,92] 0,243	0,211 [-0,335; 0,758]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	-0,90 (0,20) [-1,28; -0,51]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,60 (0,22) [-1,03; -0,17]	0,33 (0,29) [-0,25; 0,90] 0,264	0,129 [-0,415; 0,673]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,93 (0,19) [-1,31; -0,55]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,52 (0,22) [-0,94; -0,09]	0,38 (0,29) [-0,19; 0,95] 0,194	0,175 [-0,369; 0,719]
Mepolizumab	31/30 (96,8)	-0,89 (0,19) [-1,28; -0,51]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,39 (0,21) [-0,81; 0,03]	0,53 (0,29) [-0,04; 1,10] 0,068	0,384 [-0,166; 0,934]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	-0,92 (0,20) [-1,30; -0,53]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,47 (0,21) [-0,89; -0,05]	0,29 (0,29) [-0,28; 0,86] 0,318	0,174 [-0,362; 0,710]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,76 (0,20) [-1,14; -0,38]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,20 (0,21) [-0,62; 0,22]	0,60 (0,29) [0,03; 1,17] 0,040	0,429 [-0,118; 0,976]
Mepolizumab	31/29 (93,5)	-0,80 (0,20) [-1,18; -0,41]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,43 (0,21) [-0,85; -0,01]	0,57 (0,29) [0,00; 1,14] 0,050	0,392 [-0,157; 0,941]
Mepolizumab	31/27 (87,1)	-1,00 (0,20) [-1,39; -0,61]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,35 (0,21) [-0,77; 0,07]	0,51 (0,29) [-0,06; 1,08] 0,079	0,442 [-0,114; 0,999]
Mepolizumab	31/27 (87,1)	-0,86 (0,20) [-1,25; -0,48]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W52</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,02 (0,22) [-0,44; 0,41]	0,80 (0,29) [0,22; 1,38] 0,007	0,630 [0,060; 1,199]
Mepolizumab	31/27 (87,1)	-0,82 (0,20) [-1,21; -0,43]		
<i>Weiblich</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,56 (0,14) [-0,84; -0,28]	0,18 (0,21) [-0,23; 0,59] 0,386	0,123 [-0,311; 0,558]
Mepolizumab	39/38 (97,4)	-0,74 (0,15) [-1,04; -0,44]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,91 (0,14) [-1,19; -0,63]	-0,09 (0,21) [-0,50; 0,32] 0,656	-0,089 [-0,527; 0,348]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,82 (0,15) [-1,12; -0,51]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	45/45 (100,0)	-0,79 (0,14) [-1,06; -0,51]	-0,11 (0,21) [-0,52; 0,30] 0,594	-0,116 [-0,548; 0,316]
Mepolizumab	39/38 (97,4)	-0,68 (0,15) [-0,98; -0,37]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	45/45 (100,0)	-0,92 (0,14) [-1,20; -0,64]	-0,13 (0,21) [-0,54; 0,28] 0,528	-0,086 [-0,524; 0,353]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,79 (0,16) [-1,09; -0,48]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,42 (0,14) [-0,70; -0,15]	0,05 (0,21) [-0,36; 0,46] 0,817	0,024 [-0,413; 0,461]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,47 (0,15) [-0,78; -0,17]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,66 (0,14) [-0,94; -0,38]	0,11 (0,21) [-0,31; 0,52] 0,615	0,060 [-0,383; 0,503]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,77 (0,16) [-1,07; -0,46]		

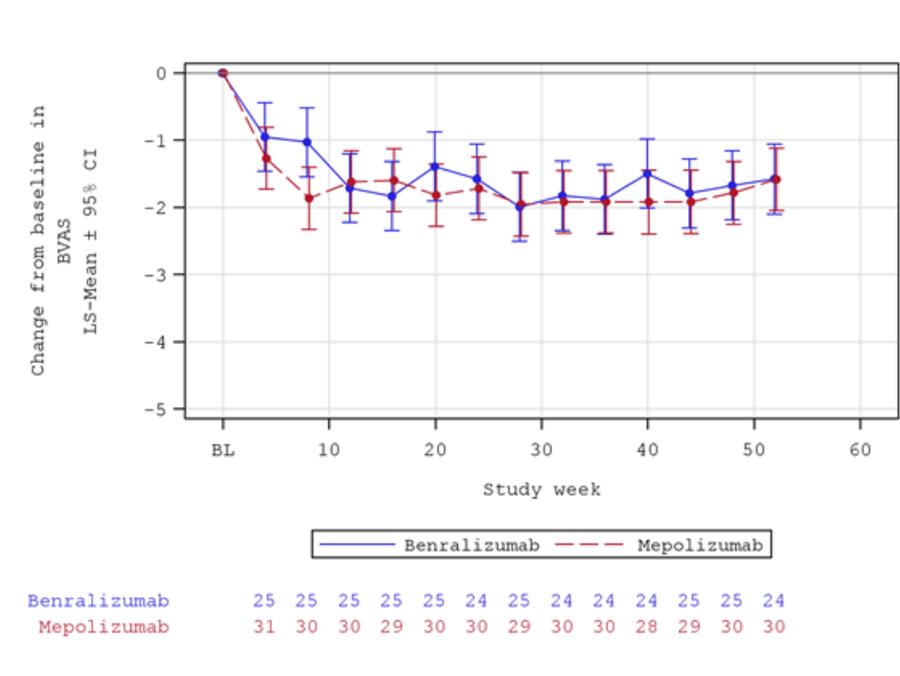
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,67 (0,14) [-0,95; -0,39]	0,08 (0,21) [-0,33; 0,50] 0,694	0,040 [-0,403; 0,483]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,76 (0,16) [-1,06; -0,45]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,66 (0,14) [-0,95; -0,38]	0,16 (0,21) [-0,26; 0,58] 0,448	0,095 [-0,350; 0,541]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,83 (0,16) [-1,13; -0,52]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,51 (0,14) [-0,79; -0,22]	0,26 (0,21) [-0,16; 0,67] 0,224	0,185 [-0,255; 0,626]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,76 (0,16) [-1,07; -0,46]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,63 (0,14) [-0,91; -0,35]	0,18 (0,21) [-0,23; 0,60] 0,386	0,098 [-0,351; 0,546]
Mepolizumab	39/35 (89,7)	-0,81 (0,16) [-1,12; -0,51]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,71 (0,14) [-0,99; -0,43]	0,07 (0,21) [-0,34; 0,49] 0,730	0,024 [-0,413; 0,461]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,78 (0,16) [-1,09; -0,48]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,76 (0,14) [-1,04; -0,48]	0,16 (0,21) [-0,26; 0,57] 0,464	0,081 [-0,364; 0,526]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,92 (0,16) [-1,22; -0,61]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,62 (0,14) [-0,91; -0,34]	0,26 (0,21) [-0,15; 0,68] 0,216	0,211 [-0,230; 0,652]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,89 (0,16) [-1,19; -0,58]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,69 (0,14) [-0,97; -0,41]	0,22 (0,21) [-0,19; 0,64] 0,292	0,167 [-0,276; 0,611]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,91 (0,16) [-1,22; -0,61]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,79 (0,14) [-1,08; -0,51]	0,06 (0,21) [-0,36; 0,48] 0,786	-0,004 [-0,449; 0,441]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,85 (0,16) [-1,16; -0,54]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,68 (0,14) [-0,96; -0,39]	0,32 (0,21) [-0,10; 0,73] 0,139	0,218 [-0,228; 0,665]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,99 (0,16) [-1,30; -0,69]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,37 (0,14) [-0,65; -0,09]	-0,06 (0,21) [-0,48; 0,36] 0,785	-0,107 [-0,556; 0,342]
Mepolizumab	39/35 (89,7)	-0,31 (0,16) [-0,62; 0,00]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	45/41 (91,1)	-0,72 (0,15) [-1,00; -0,43]	0,14 (0,21) [-0,28; 0,56] 0,521	0,057 [-0,394; 0,508]
Mepolizumab	39/35 (89,7)	-0,86 (0,16) [-1,17; -0,55]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,73 (0,15) [-1,01; -0,44]	0,35 (0,21) [-0,07; 0,77] 0,106	0,256 [-0,191; 0,703]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-1,07 (0,16) [-1,38; -0,76]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	45/40 (88,9)	-0,61 (0,15) [-0,90; -0,33]	0,49 (0,21) [0,07; 0,91] 0,024	0,353 [-0,098; 0,803]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-1,10 (0,16) [-1,40; -0,79]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,52 (0,15) [-0,81; -0,24]	0,42 (0,21) [-0,00; 0,83] 0,051	0,318 [-0,127; 0,762]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,94 (0,16) [-1,24; -0,63]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,63 (0,14) [-0,92; -0,35]	0,25 (0,21) [-0,17; 0,66] 0,241	0,191 [-0,250; 0,631]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,88 (0,16) [-1,19; -0,58]		

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

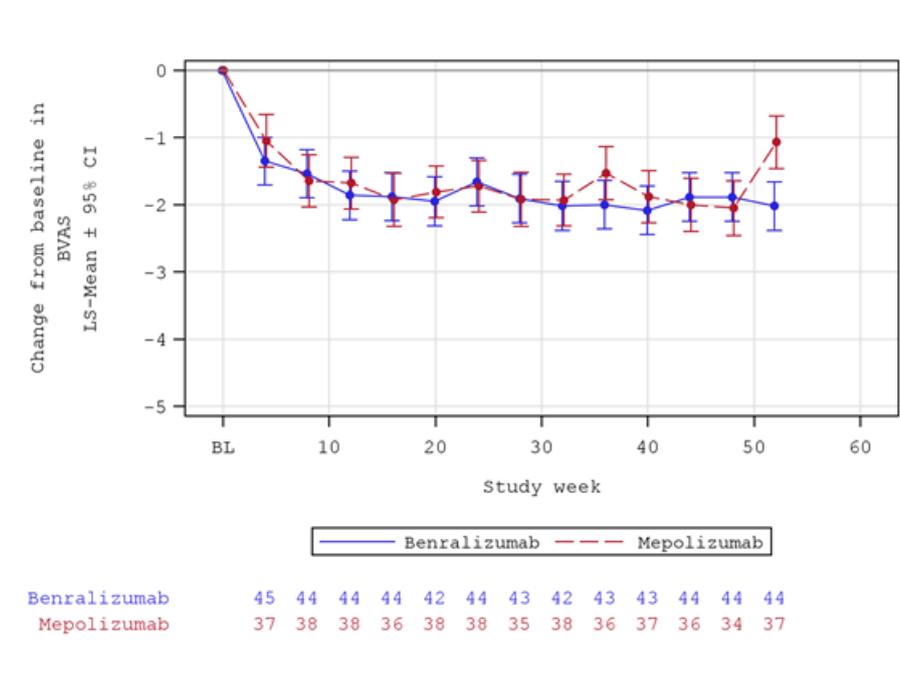
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,53 (0,14) [-0,81; -0,24]	0,49 (0,21) [0,08; 0,91] 0,020	0,357 [-0,086; 0,800]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-1,02 (0,16) [-1,32; -0,71]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,63 (0,14) [-0,91; -0,35]	0,41 (0,21) [-0,01; 0,82] 0,056	0,268 [-0,179; 0,715]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-1,03 (0,16) [-1,34; -0,73]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,76 (0,14) [-1,04; -0,47]	0,13 (0,21) [-0,29; 0,54] 0,548	0,078 [-0,359; 0,515]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,88 (0,16) [-1,19; -0,58]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,90 (0,14) [-1,18; -0,61]	0,00 (0,21) [-0,41; 0,42] 0,988	-0,016 [-0,459; 0,427]
Mepolizumab	39/36 (92,3)	-0,90 (0,16) [-1,21; -0,59]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,87 (0,14) [-1,16; -0,59]	0,06 (0,21) [-0,35; 0,48] 0,765	0,031 [-0,408; 0,471]
Mepolizumab	39/37 (94,9)	-0,94 (0,16) [-1,24; -0,63]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	45/40 (88,9)	-0,78 (0,15) [-1,07; -0,49]	0,24 (0,22) [-0,19; 0,66] 0,271	0,142 [-0,315; 0,600]
Mepolizumab	39/34 (87,2)	-1,02 (0,16) [-1,33; -0,70]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	45/38 (84,4)	-0,39 (0,15) [-0,68; -0,09]	0,16 (0,22) [-0,28; 0,59] 0,481	0,103 [-0,360; 0,565]
Mepolizumab	39/34 (87,2)	-0,54 (0,16) [-0,86; -0,23]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



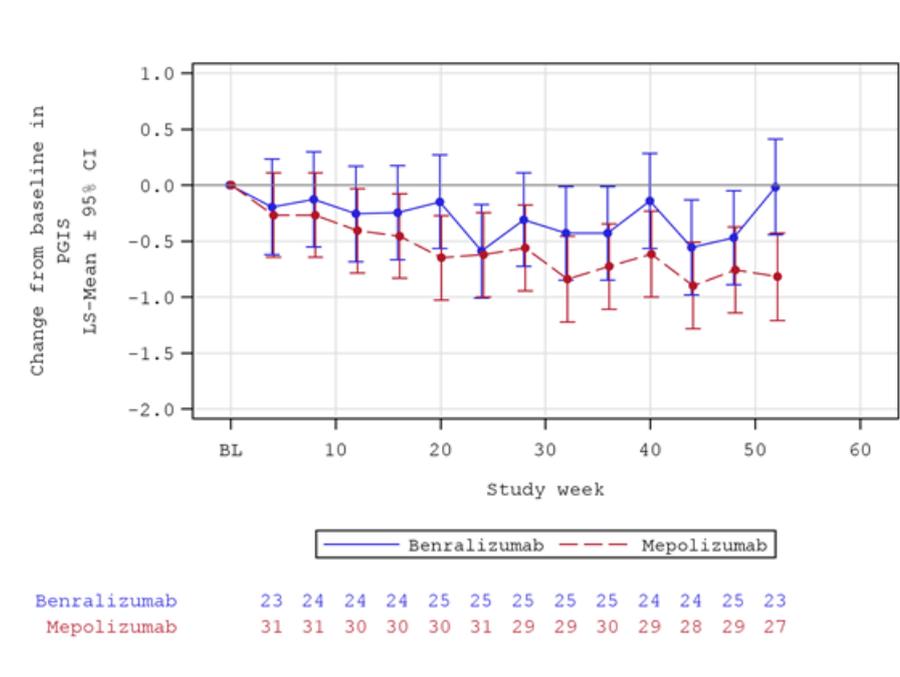
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-16: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Geschlecht - männlich



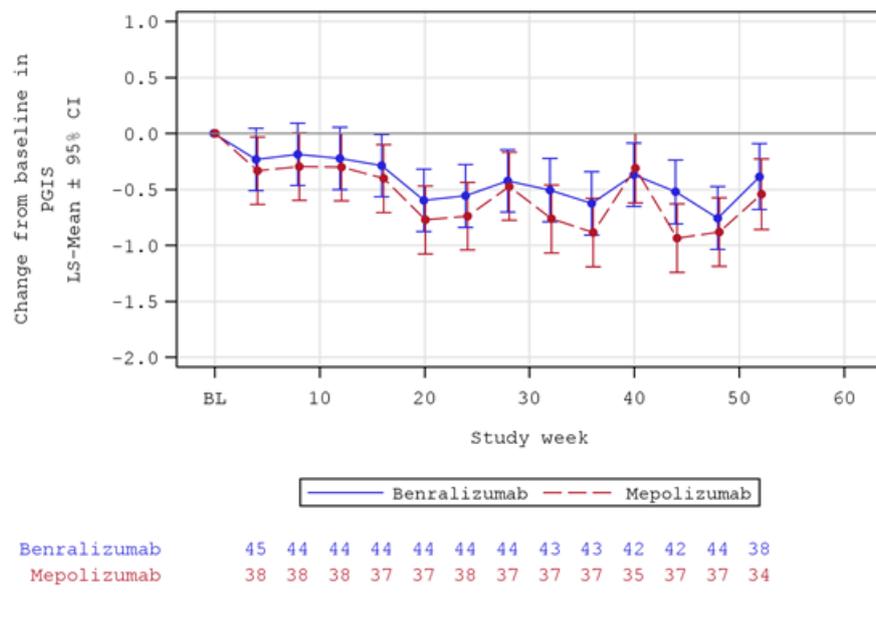
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-17: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Geschlecht - weiblich



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-18: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie Geschlecht - männlich



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-19: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline– Subgruppenkategorie Geschlecht - weiblich

Bei den Endpunkten „Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline“ und „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „Geschlecht“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „Geschlecht“ vor.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

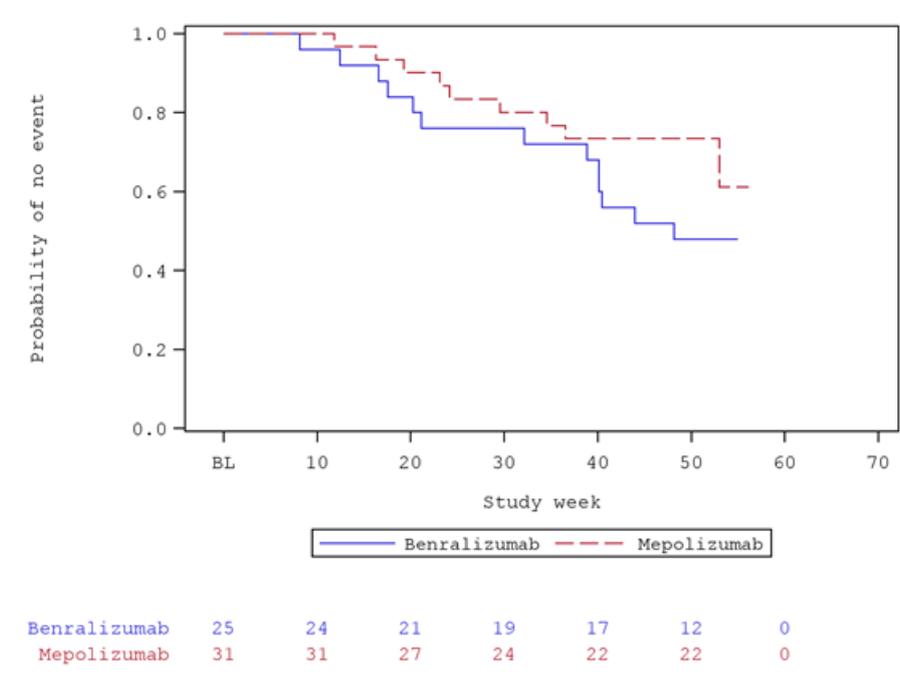
Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit steroidsparende Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,033^c				
<i>Männlich</i>				
Benralizumab	25/11 (44,0)	0,650 [0,392; 1,076]	0,374 [0,126; 1,114]	-23,7 [-52,8; 5,4]
Mepolizumab	31/21 (67,7)	0,094		
<i>Weiblich</i>				
Benralizumab	45/34 (75,6)	1,228 [0,911; 1,655]	1,932 [0,757; 4,932]	14,0 [-8,1; 36,2]
Mepolizumab	39/24 (61,5)	0,178		
<i>Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,026^c				
<i>Männlich</i>				
Benralizumab	25/11 (44,0)	0,650 [0,392; 1,076]	0,374 [0,126; 1,114]	-23,7 [-52,8; 5,4]
Mepolizumab	31/21 (67,7)	0,094		
<i>Weiblich</i>				
Benralizumab	45/36 (80,0)	1,248 [0,946; 1,646]	2,240 [0,840; 5,972]	15,9 [-5,6; 37,3]
Mepolizumab	39/25 (64,1)	0,116		
<i>Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag</i>				
W49-W52 – Interaktions-p-Wert = 0,007^c				
<i>Männlich</i>				
Benralizumab	25/11 (44,0)	0,593 [0,364; 0,967]	0,273 [0,089; 0,844]	-30,2 [-58,6; -1,8]
Mepolizumab	31/23 (74,2)	0,036		
<i>Weiblich</i>				
Benralizumab	45/37 (82,2)	1,283 [0,978; 1,682]	2,590 [0,947; 7,083]	18,1 [-3,0; 39,3]
Mepolizumab	39/25 (64,1)	0,072		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag				
W49-W52 – Interaktions-p-Wert = 0,031^c				
<i>Männlich</i>				
Benralizumab	25/19 (76,0)	0,841 [0,656; 1,079]	0,339 [0,075; 1,526]	-14,3 [-37,6; 9,0]
Mepolizumab	31/28 (90,3)	0,173		
<i>Weiblich</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	1,165 [0,993; 1,366]	4,703 [0,915; 24,166]	13,5 [-2,4; 29,4]
Mepolizumab	39/32 (82,1)	0,062		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission“, Einzelkomponenten der Remissionsendpunkte: „Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag“ sowie „Anteil Patient:innen mit einer durchschnittlichen OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag bzw. von 7,5 mg/Tag“ konnten für die Subgruppe „Geschlecht“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „Geschlecht“ vor.

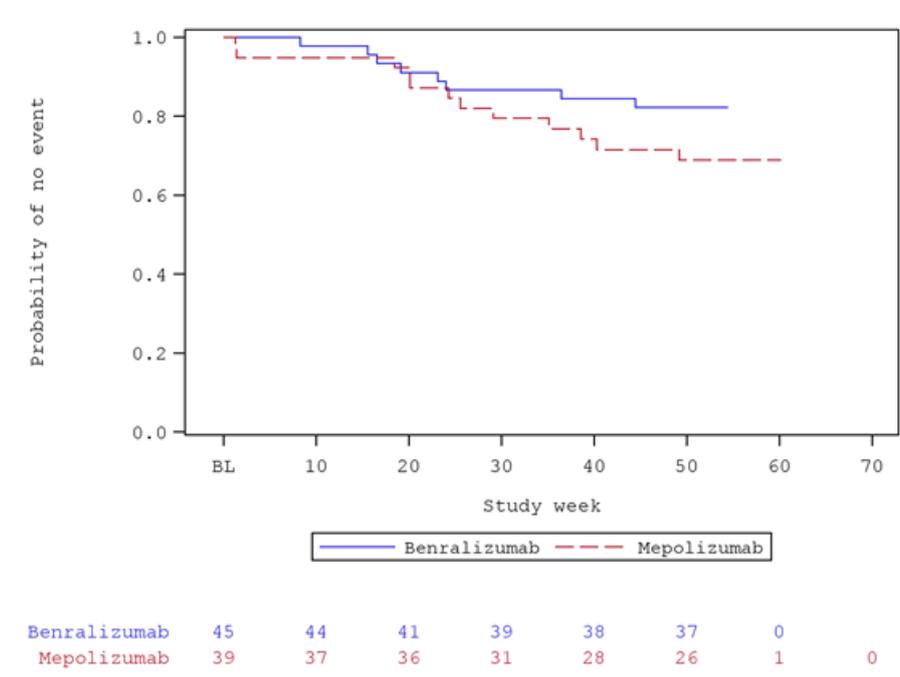
Tabelle 4-94: Ergebnisse der TTE-Analyse für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Studienarm	N/n (%)	Median ^a [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b
Morbidität			
<i>Zeit bis zum ersten Rezidiv – Interaktions-p-Wert = 0,039</i>			
<i>Männlich</i>			
Benralizumab	25/13 (52,0)	48,1 [38,9; NE]	1,961 [0,837; 4,595] 0,121
Mepolizumab	31/9 (29,0)	NE [NE; NE]	
<i>Weiblich</i>			
Benralizumab	45/8 (17,8)	NE [NE; NE]	0,544 [0,222; 1,332] 0,183
Mepolizumab	39/12 (30,8)	NE [NE; NE]	
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Berechnung anhand der Kaplan-Meier-Methode b: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als Faktor angewendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>			



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv – Subgruppenkategorie Geschlecht – männlich



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Rezidiv – Subgruppenkategorie Geschlecht – weiblich

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ konnten für die Subgruppe „Geschlecht“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jedoch nicht statistisch signifikant. Es wird hier deshalb nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe „Geschlecht“ ausgegangen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Rate Ratio-Analyse für die Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Studienarm	N	Zeit insgesamt (in Jahren)	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität					
<i>Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv) – Interaktions-p-Wert = 0,028</i>					
<i>Männlich</i>					
Benralizumab	25	25,2	24	0,95	2,123 [0,948; 4,757] 0,067
Mepolizumab	31	31,2	14	0,45	
<i>Weiblich</i>					
Benralizumab	45	45,0	10	0,22	0,549 [0,225; 1,336] 0,186
Mepolizumab	39	39,1	16	0,41	
a: Die Jährliche Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Zeit insgesamt (in Jahren) berechnet. b: Die Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binominalen Modell mit Behandlung als Faktor und die logarithmierte Dauer der doppelblinden Studienphase als Offsetvariable. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)					

Für den Endpunkt „Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jedoch nicht statistisch signifikant. Es wird hier deshalb nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe „Geschlecht“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 BMI zur Baseline

Tabelle 4-96: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,002^c</i>				
<i>≤ 30 kg/m²</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,63 (0,13) [-0,89; -0,38]	0,03 (0,19) [-0,34; 0,41] 0,861	0,027 [-0,351; 0,405]
Mepolizumab	51/51 (100,0)	-0,67 (0,14) [-0,94; -0,40]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,82 (0,13) [-1,07; -0,56]	-0,11 (0,19) [-0,49; 0,26] 0,561	-0,096 [-0,478; 0,286]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,71 (0,14) [-0,98; -0,43]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	58/58 (100,0)	-0,77 (0,13) [-1,03; -0,52]	-0,11 (0,19) [-0,49; 0,26] 0,558	-0,095 [-0,475; 0,286]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,66 (0,14) [-0,94; -0,39]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	58/58 (100,0)	-0,83 (0,13) [-1,08; -0,57]	-0,09 (0,19) [-0,46; 0,29] 0,653	-0,077 [-0,457; 0,304]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,74 (0,14) [-1,02; -0,46]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,44 (0,13) [-0,70; -0,19]	0,13 (0,19) [-0,25; 0,50] 0,501	0,114 [-0,268; 0,496]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,57 (0,14) [-0,85; -0,30]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,66 (0,13) [-0,92; -0,40]	-0,03 (0,19) [-0,40; 0,35] 0,895	0,010 [-0,373; 0,394]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,64 (0,14) [-0,91; -0,36]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,63 (0,13) [-0,88; -0,37]	0,12 (0,19) [-0,25; 0,50] 0,520	0,125 [-0,261; 0,512]
Mepolizumab	51/47 (92,2)	-0,75 (0,14) [-1,03; -0,47]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	58/55 (94,8)	-0,59 (0,13) [-0,85; -0,33]	0,10 (0,19) [-0,28; 0,47] 0,619	0,072 [-0,313; 0,457]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,69 (0,14) [-0,96; -0,41]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,56 (0,13) [-0,82; -0,30]	0,18 (0,19) [-0,20; 0,56] 0,354	0,149 [-0,235; 0,533]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,74 (0,14) [-1,01; -0,46]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,60 (0,13) [-0,86; -0,34]	0,19 (0,19) [-0,19; 0,57] 0,324	0,130 [-0,253; 0,514]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,79 (0,14) [-1,07; -0,52]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,71 (0,13) [-0,97; -0,46]	-0,06 (0,19) [-0,43; 0,32] 0,763	-0,053 [-0,435; 0,329]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,66 (0,14) [-0,93; -0,38]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,73 (0,13) [-0,98; -0,47]	0,06 (0,19) [-0,31; 0,44] 0,740	0,033 [-0,351; 0,416]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,79 (0,14) [-1,07; -0,51]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,58 (0,13) [-0,84; -0,32]	0,25 (0,19) [-0,13; 0,63] 0,193	0,205 [-0,177; 0,587]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,83 (0,14) [-1,10; -0,56]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	58/55 (94,8)	-0,70 (0,13) [-0,96; -0,44]	0,11 (0,19) [-0,27; 0,48] 0,584	0,056 [-0,327; 0,440]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,81 (0,14) [-1,08; -0,54]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	58/55 (94,8)	-0,70 (0,13) [-0,96; -0,44]	0,14 (0,19) [-0,23; 0,52] 0,454	0,069 [-0,316; 0,454]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,85 (0,14) [-1,12; -0,57]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,65 (0,13) [-0,91; -0,39]	0,32 (0,19) [-0,05; 0,70] 0,094	0,212 [-0,172; 0,597]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,97 (0,14) [-1,25; -0,70]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	-0,29 (0,13) [-0,55; -0,03]	0,15 (0,19) [-0,23; 0,54] 0,428	0,082 [-0,309; 0,473]
Mepolizumab	51/47 (92,2)	-0,44 (0,14) [-0,72; -0,16]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	-0,71 (0,13) [-0,97; -0,45]	0,18 (0,19) [-0,20; 0,56] 0,347	0,106 [-0,281; 0,493]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,61]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	-0,63 (0,13) [-0,89; -0,36]	0,22 (0,19) [-0,16; 0,60] 0,249	0,137 [-0,250; 0,524]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,85 (0,14) [-1,12; -0,57]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	58/52 (89,7)	-0,58 (0,13) [-0,84; -0,32]	0,31 (0,19) [-0,07; 0,69] 0,111	0,224 [-0,165; 0,613]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,89 (0,14) [-1,16; -0,62]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	-0,61 (0,13) [-0,87; -0,35]	0,28 (0,19) [-0,10; 0,66] 0,151	0,198 [-0,192; 0,588]
Mepolizumab	51/48 (94,1)	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,61]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	58/55 (94,8)	-0,62 (0,13) [-0,88; -0,36]	0,23 (0,19) [-0,15; 0,60] 0,241	0,156 [-0,228; 0,540]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,85 (0,14) [-1,12; -0,58]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,56 (0,13) [-0,82; -0,30]	0,33 (0,19) [-0,04; 0,71] 0,084	0,217 [-0,166; 0,599]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,89 (0,14) [-1,16; -0,62]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	-0,56 (0,13) [-0,82; -0,30]	0,39 (0,19) [0,01; 0,77] 0,046	0,282 [-0,108; 0,673]
Mepolizumab	51/48 (94,1)	-0,95 (0,14) [-1,22; -0,67]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	-0,79 (0,13) [-1,04; -0,53]	-0,02 (0,19) [-0,39; 0,36] 0,935	-0,023 [-0,402; 0,357]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	-0,77 (0,14) [-1,04; -0,50]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	58/55 (94,8)	-0,76 (0,13) [-1,02; -0,50]	0,14 (0,19) [-0,24; 0,51] 0,482	0,109 [-0,276; 0,495]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	-0,90 (0,14) [-1,17; -0,62]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	58/56 (96,6)	-0,82 (0,13) [-1,08; -0,56]	0,14 (0,19) [-0,24; 0,51] 0,483	0,125 [-0,261; 0,511]
Mepolizumab	51/48 (94,1)	-0,96 (0,14) [-1,24; -0,68]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	58/52 (89,7)	-0,70 (0,13) [-0,96; -0,43]	0,25 (0,19) [-0,13; 0,63] 0,204	0,231 [-0,164; 0,627]
Mepolizumab	51/47 (92,2)	-0,94 (0,14) [-1,22; -0,67]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	58/50 (86,2)	-0,32 (0,14) [-0,59; -0,05]	0,35 (0,20) [-0,04; 0,73] 0,079	0,343 [-0,059; 0,744]
Mepolizumab	51/47 (92,2)	-0,67 (0,14) [-0,94; -0,39]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>> 30 kg/m²</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,23 (0,29) [-0,81; 0,34]	0,54 (0,38) [-0,20; 1,28] 0,153	0,300 [-0,435; 1,034]
Mepolizumab	19/18 (94,7)	-0,77 (0,24) [-1,23; -0,31]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,23 (0,29) [-0,81; 0,34]	0,65 (0,38) [-0,09; 1,39] 0,086	0,388 [-0,358; 1,134]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,88 (0,24) [-1,35; -0,41]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,33 (0,30) [-0,91; 0,26]	0,31 (0,38) [-0,43; 1,06] 0,412	0,007 [-0,743; 0,758]
Mepolizumab	19/18 (94,7)	-0,64 (0,24) [-1,11; -0,17]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,15 (0,29) [-0,72; 0,43]	0,68 (0,38) [-0,07; 1,42] 0,077	0,418 [-0,338; 1,175]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,82 (0,24) [-1,30; -0,34]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,06 (0,29) [-0,64; 0,51]	0,30 (0,38) [-0,45; 1,05] 0,429	0,083 [-0,656; 0,823]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,36 (0,24) [-0,84; 0,11]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,31 (0,29) [-0,89; 0,26]	0,45 (0,38) [-0,30; 1,20] 0,237	0,212 [-0,538; 0,963]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,76 (0,24) [-1,24; -0,29]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,26 (0,30) [-0,85; 0,32]	0,52 (0,38) [-0,23; 1,27] 0,172	0,381 [-0,383; 1,146]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,79 (0,24) [-1,26; -0,31]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W31</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,31 (0,29) [-0,89; 0,26]	0,87 (0,38) [0,13; 1,62] 0,022	0,529 [-0,223; 1,280]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-1,19 (0,24) [-1,66; -0,71]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,06 (0,29) [-0,64; 0,51]	0,93 (0,38) [0,18; 1,68] 0,015	0,519 [-0,232; 1,269]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-1,00 (0,24) [-1,48; -0,52]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,33 (0,30) [-0,91; 0,25]	0,66 (0,39) [-0,10; 1,42] 0,088	0,376 [-0,398; 1,150]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,99 (0,25) [-1,48; -0,51]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,13 (0,30) [-0,71; 0,45]	0,76 (0,39) [-0,00; 1,52] 0,050	0,269 [-0,502; 1,040]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,89 (0,25) [-1,38; -0,40]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,36 (0,30) [-0,95; 0,22]	0,55 (0,39) [-0,20; 1,31] 0,152	0,258 [-0,503; 1,019]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,92 (0,25) [-1,40; -0,43]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,40 (0,29) [-0,97; 0,18]	0,40 (0,38) [-0,35; 1,15] 0,297	0,194 [-0,547; 0,934]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,80 (0,25) [-1,28; -0,31]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,23 (0,29) [-0,81; 0,34]	0,56 (0,38) [-0,20; 1,31] 0,146	0,285 [-0,467; 1,037]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,79 (0,25) [-1,28; -0,30]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	12/10 (83,3)	-0,16 (0,30) [-0,76; 0,43]	0,81 (0,39) [0,04; 1,57] 0,039	0,439 [-0,351; 1,229]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,97 (0,25) [-1,45; -0,48]		

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

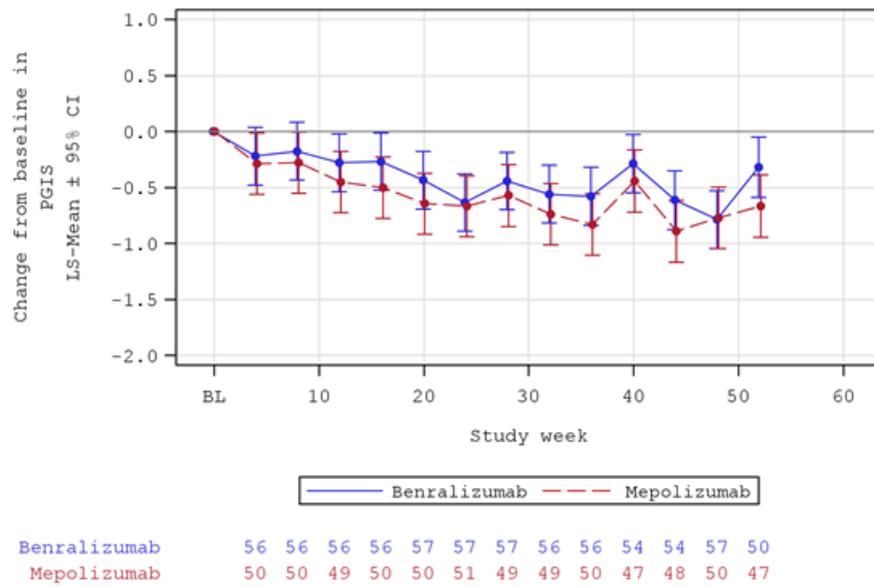
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W39</i>				
Benralizumab	12/10 (83,3)	-0,36 (0,30) [-0,95; 0,24]	0,61 (0,39) [-0,16; 1,38] 0,118	0,373 [-0,414; 1,160]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,97 (0,25) [-1,45; -0,48]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,23 (0,29) [-0,81; 0,34]	0,26 (0,38) [-0,49; 1,02] 0,489	0,057 [-0,682; 0,796]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-0,49 (0,25) [-0,98; -0,01]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,32 (0,30) [-0,90; 0,27]	0,60 (0,39) [-0,17; 1,36] 0,125	0,311 [-0,461; 1,083]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,91 (0,25) [-1,40; -0,42]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,41 (0,30) [-1,00; 0,17]	0,76 (0,39) [0,00; 1,53] 0,049	0,392 [-0,382; 1,167]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-1,18 (0,25) [-1,67; -0,69]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,18 (0,30) [-0,76; 0,40]	0,95 (0,39) [0,19; 1,71] 0,015	0,524 [-0,256; 1,304]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-1,13 (0,25) [-1,62; -0,64]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,15 (0,29) [-0,72; 0,43]	0,88 (0,38) [0,12; 1,63] 0,022	0,689 [-0,071; 1,449]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-1,02 (0,25) [-1,51; -0,54]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	-0,60 (0,30) [-1,18; -0,01]	0,48 (0,39) [-0,27; 1,24] 0,210	0,191 [-0,569; 0,951]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-1,08 (0,25) [-1,56; -0,60]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	12/10 (83,3)	-0,28 (0,30) [-0,87; 0,31]	0,92 (0,39) [0,15; 1,68] 0,019	0,654 [-0,146; 1,455]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	-1,20 (0,25) [-1,68; -0,72]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W47</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,40 (0,29) [-0,97; 0,18]	0,72 (0,38) [-0,04; 1,47] 0,063	0,431 [-0,326; 1,188]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-1,11 (0,25) [-1,60; -0,63]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	0,02 (0,29) [-0,56; 0,59]	1,05 (0,38) [0,30; 1,80] 0,006	0,797 [0,020; 1,574]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-1,03 (0,25) [-1,52; -0,54]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,06 (0,29) [-0,64; 0,51]	0,68 (0,38) [-0,07; 1,44] 0,076	0,436 [-0,321; 1,193]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-0,75 (0,25) [-1,23; -0,26]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,15 (0,29) [-0,72; 0,43]	0,85 (0,38) [0,10; 1,61] 0,027	0,517 [-0,244; 1,278]
Mepolizumab	19/16 (84,2)	-1,00 (0,25) [-1,49; -0,51]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	-0,23 (0,29) [-0,81; 0,34]	0,77 (0,39) [0,01; 1,54] 0,047	0,404 [-0,375; 1,183]
Mepolizumab	19/14 (73,7)	-1,00 (0,26) [-1,51; -0,50]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	0,12 (0,30) [-0,47; 0,71]	0,78 (0,40) [-0,00; 1,56] 0,051	0,287 [-0,507; 1,080]
Mepolizumab	19/14 (73,7)	-0,66 (0,26) [-1,18; -0,15]		
Lebensqualität				
<i>Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,046^c</i>				
<i>≤ 30 kg/m²</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	58/57 (98,3)	1,09 (0,71) [-0,30; 2,48]	-1,73 (1,04) [-3,77; 0,31] 0,097	-0,282 [-0,665; 0,102]
Mepolizumab	51/49 (96,1)	2,82 (0,76) [1,32; 4,31]		

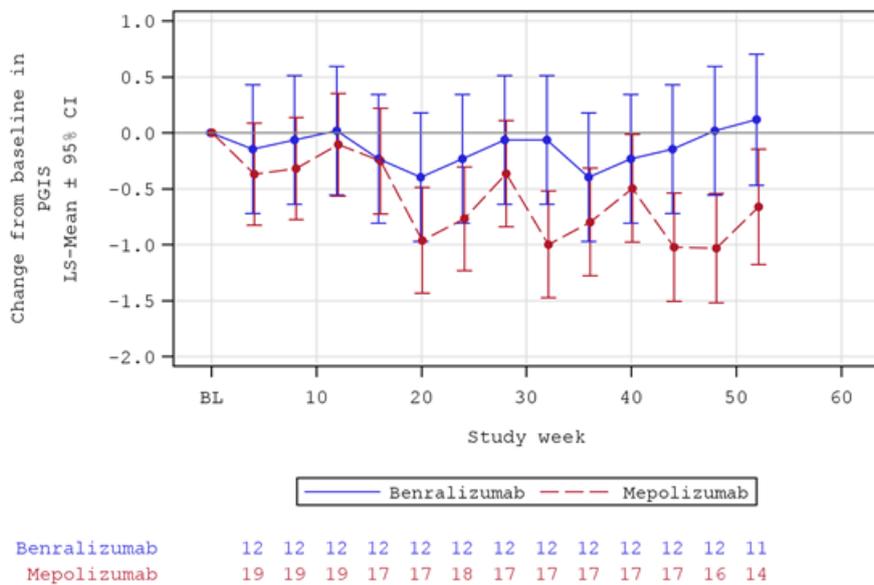
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W40</i>				
Benralizumab	58/54 (93,1)	1,18 (0,72) [-0,24; 2,60]	-1,38 (1,05) [-3,45; 0,68] 0,189	-0,231 [-0,621; 0,160]
Mepolizumab	51/48 (94,1)	2,57 (0,77) [1,06; 4,07]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	58/53 (91,4)	0,17 (0,73) [-1,26; 1,61]	-2,54 (1,06) [-4,63; -0,46] 0,017	-0,401 [-0,795; -0,006]
Mepolizumab	51/48 (94,1)	2,72 (0,77) [1,20; 4,23]		
<i>> 30 kg/m²</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	3,44 (1,89) [-0,30; 7,19]	3,16 (2,45) [-1,71; 8,02] 0,201	0,444 [-0,303; 1,192]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	0,28 (1,56) [-2,82; 3,38]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	12/12 (100,0)	3,61 (1,89) [-0,14; 7,35]	2,10 (2,46) [-2,78; 6,99] 0,394	0,401 [-0,345; 1,148]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	1,50 (1,58) [-1,62; 4,63]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	12/11 (91,7)	0,57 (1,93) [-3,26; 4,41]	-1,39 (2,54) [-6,42; 3,64] 0,585	-0,042 [-0,820; 0,736]
Mepolizumab	19/15 (78,9)	1,96 (1,64) [-1,28; 5,21]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



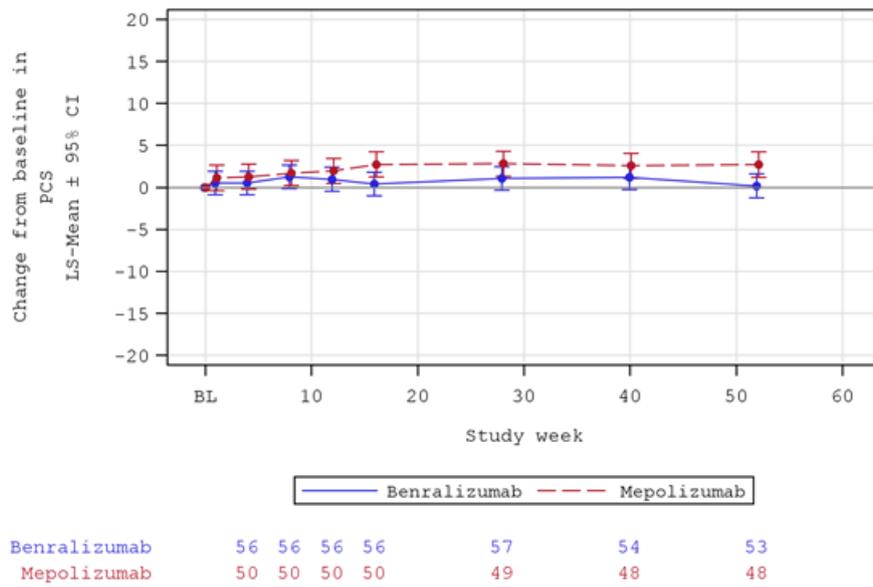
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-22: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $\leq 30 \text{ kg/m}^2$



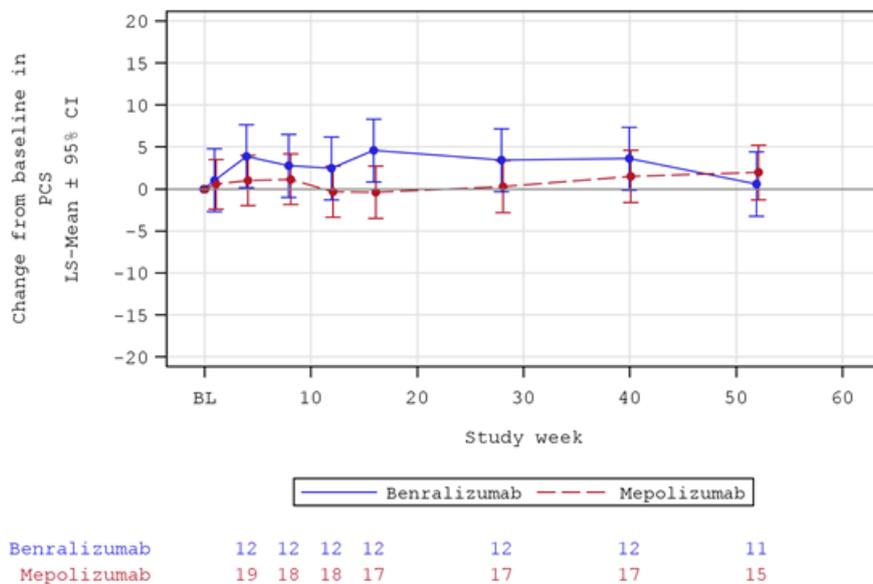
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-23: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $> 30 \text{ kg/m}^2$



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-24: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $\leq 30 \text{ kg/m}^2$



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-25: Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie BMI zur Baseline - $> 30 \text{ kg/m}^2$

Bei den Endpunkten „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ und „Veränderung des SF-36v2-PCS-Score im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „BMI zur Baseline“ vor.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Lebensqualität				
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 9,6$ Punkten)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,016^c				
<i>≤ 30 kg/m²</i>				
Benralizumab	58/5 (8,6)	0,440 [0,161; 1,202]	0,387 [0,123; 1,220]	-11,0 [-25,9; 3,9]
Mepolizumab	51/10 (19,6)	0,109		
<i>> 30 kg/m²</i>				
Benralizumab	12/5 (41,7)	3,958 [0,908; 17,250]	6,071 [0,944; 39,045]	31,1 [-6,8; 69,1]
Mepolizumab	19/2 (10,5)	0,067		
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-PCS-Score um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 9,6$ Punkten)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,043^c				
<i>≤ 30 kg/m²</i>				
Benralizumab	58/4 (6,9)	0,440 [0,141; 1,374]	0,398 [0,112; 1,411]	-8,8 [-22,6; 5,0]
Mepolizumab	51/8 (15,7)	0,158		
<i>> 30 kg/m²</i>				
Benralizumab	12/3 (25,0)	10,769 ^d [0,605; 191,796]	14,368 ^d [0,672; 307,358]	25,0 [-6,3; 56,3]
Mepolizumab	19/0 (0,0)	0,106		
Sicherheit				
<i>Jegliche UE – Interaktions-p-Wert = 0,020^c</i>				
<i>≤ 30 kg/m²</i>				
Benralizumab	58/51 (87,9)	0,897 [0,809; 0,994]	0,146 [0,017; 1,228]	-10,1 [-21,2; 0,9]
Mepolizumab	51/50 (98,0)	0,038		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
> 30 kg/m²				
Benralizumab	12/12 (100,0)	1,118 [0,958; 1,304]	3,57 ^d [0,157; 81,035]	10,5 [-10,1; 31,1]
Mepolizumab	19/17 (89,5)	0,158		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. d: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten “Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 9,6$ Punkten)” und “Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-PCS-Score um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 9,6$ Punkten)” konnten für die Subgruppe „BMI zur Baseline“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „BMI zur Baseline“ vor.

Bei der Analyse des Endpunkts “Jegliche UE” wurden ebenfalls unterschiedliche Effektrichtungen bei den Subgruppenausprägungen beobachtet. Bei Patient:innen mit BMI ≤ 30 kg/m² traten in der DB-Phase im Benralizumab-Arm statistisch signifikant weniger UE auf als im Mepolizumab-Arm. Patient:innen mit BMI > 30 kg/m² zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „BMI zur Baseline“ vor.

4.3.1.3.2.4 Eosinophilenzahl zur Baseline

Es lagen keine signifikanten p-Werte der Interaktionstests zur Subgruppe Eosinophilenzahl zur Baseline vor.

4.3.1.3.2.5 OCS-Dosis zur Baseline

Tabelle 4-98: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,009^c</i>				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
<i>W21-24</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-4,82 (0,39) [-5,57; -4,06]	-1,13 (0,54) [-2,19; -0,08] 0,036	-0,390 [-0,773; -0,008]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-3,68 (0,37) [-4,42; -2,95]		
<i>W25-28</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-5,49 (0,39) [-6,25; -4,74]	-1,07 (0,54) [-2,13; -0,02] 0,046	-0,419 [-0,803; -0,036]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-4,42 (0,37) [-5,15; -3,68]		
<i>W29-32</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-6,11 (0,39) [-6,86; -5,35]	-1,96 (0,54) [-3,02; -0,91] <0,001	-0,626 [-1,014; -0,237]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-4,14 (0,37) [-4,88; -3,41]		
<i>W33-36</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-6,42 (0,39) [-7,18; -5,66]	-1,41 (0,54) [-2,47; -0,35] 0,009	-0,621 [-1,012; -0,229]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-5,01 (0,38) [-5,75; -4,27]		
<i>W37-40</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-6,60 (0,39) [-7,36; -5,84]	-2,09 (0,54) [-3,16; -1,03] <0,001	-0,612 [-1,003; -0,220]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-4,50 (0,38) [-5,25; -3,76]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W41-44</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-6,72 (0,39) [-7,49; -5,96]	-1,51 (0,54) [-2,58; -0,44] 0,006	-0,547 [-0,936; -0,157]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-5,21 (0,38) [-5,95; -4,47]		
<i>W45-48</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-6,55 (0,39) [-7,32; -5,79]	-1,00 (0,54) [-2,06; 0,07] 0,067	-0,354 [-0,739; 0,032]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-5,56 (0,38) [-6,30; -4,82]		
<i>W49-52</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-6,80 (0,39) [-7,57; -6,04]	-1,56 (0,54) [-2,62; -0,49] 0,004	-0,417 [-0,804; -0,030]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-5,25 (0,38) [-5,99; -4,50]		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
<i>W21-24</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-10,74 (0,94) [-12,61; -8,86]	1,48 (1,44) [-1,37; 4,33] 0,305	0,477 [-0,231; 1,185]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-12,22 (1,07) [-14,35; -10,09]		
<i>W25-28</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-11,61 (0,94) [-13,48; -9,73]	1,18 (1,44) [-1,67; 4,03] 0,413	0,399 [-0,306; 1,105]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-12,79 (1,07) [-14,92; -10,66]		
<i>W29-32</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-12,00 (0,94) [-13,87; -10,12]	2,07 (1,44) [-0,78; 4,93] 0,152	0,544 [-0,167; 1,256]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-14,07 (1,07) [-16,20; -11,95]		
<i>W33-36</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-10,98 (0,94) [-12,86; -9,11]	3,31 (1,44) [0,46; 6,16] 0,023	0,798 [0,073; 1,523]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-14,30 (1,07) [-16,42; -12,17]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W37-40</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-12,03 (0,94) [-13,90; -10,16]	3,11 (1,44) [0,26; 5,96] 0,033	0,720 [-0,000; 1,440]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-15,14 (1,07) [-17,27; -13,01]		
<i>W41-44</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-12,54 (0,94) [-14,41; -10,67]	3,26 (1,45) [0,39; 6,13] 0,026	0,745 [0,008; 1,482]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-15,80 (1,09) [-17,96; -13,65]		
<i>W45-48</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-12,74 (0,94) [-14,61; -10,86]	3,48 (1,45) [0,60; 6,37] 0,018	0,772 [0,033; 1,511]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-16,22 (1,10) [-18,39; -14,05]		
<i>W49-52</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-12,61 (0,94) [-14,48; -10,73]	3,92 (1,46) [1,02; 6,81] 0,009	0,860 [0,115; 1,605]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-16,52 (1,10) [-18,71; -14,34]		
<i>Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,041^c</i>				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,56 (0,18) [-1,92; -1,20]	0,04 (0,25) [-0,46; 0,54] 0,867	-0,071 [-0,454; 0,312]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-1,61 (0,18) [-1,95; -1,26]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,83 (0,18) [-2,19; -1,47]	-0,11 (0,26) [-0,61; 0,40] 0,671	-0,152 [-0,543; 0,239]
Mepolizumab	56/51 (91,1)	-1,72 (0,18) [-2,07; -1,36]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	52/48 (92,3)	-1,86 (0,19) [-2,23; -1,50]	-0,15 (0,26) [-0,65; 0,35] 0,565	-0,194 [-0,582; 0,194]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-1,72 (0,18) [-2,06; -1,37]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W36</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,94 (0,18) [-2,30; -1,58]	-0,46 (0,26) [-0,96; 0,05] 0,075	-0,306 [-0,694; 0,083]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-1,48 (0,18) [-1,83; -1,14]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-1,76 (0,18) [-2,13; -1,40]	-0,07 (0,26) [-0,58; 0,43] 0,778	-0,154 [-0,547; 0,238]
Mepolizumab	56/51 (91,1)	-1,69 (0,18) [-2,05; -1,34]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-1,64 (0,18) [-2,00; -1,29]	0,13 (0,26) [-0,38; 0,63] 0,620	-0,121 [-0,508; 0,266]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-1,77 (0,18) [-2,12; -1,42]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-1,78 (0,18) [-2,14; -1,42]	-0,07 (0,26) [-0,57; 0,44] 0,798	-0,143 [-0,532; 0,246]
Mepolizumab	56/51 (91,1)	-1,71 (0,18) [-2,07; -1,36]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,84 (0,18) [-2,20; -1,48]	-0,86 (0,26) [-1,36; -0,36] <0,001	-0,302 [-0,689; 0,084]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-0,97 (0,18) [-1,32; -0,63]		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-1,92 (0,25) [-2,41; -1,43]	0,09 (0,38) [-0,66; 0,84] 0,811	0,245 [-0,471; 0,961]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,01 (0,29) [-2,58; -1,44]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-2,36 (0,25) [-2,85; -1,88]	0,26 (0,38) [-0,49; 1,01] 0,498	0,319 [-0,399; 1,037]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,62 (0,29) [-3,20; -2,05]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W32</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-2,25 (0,25) [-2,74; -1,77]	0,37 (0,38) [-0,38; 1,12] 0,337	0,342 [-0,377; 1,060]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,62 (0,29) [-3,20; -2,05]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,10 (0,25) [-2,60; -1,60]	0,36 (0,39) [-0,40; 1,12] 0,357	0,335 [-0,392; 1,062]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,46 (0,29) [-3,03; -1,88]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-2,25 (0,25) [-2,74; -1,77]	0,30 (0,38) [-0,44; 1,04] 0,421	0,345 [-0,359; 1,048]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-2,56 (0,28) [-3,11; -2,00]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-2,53 (0,25) [-3,02; -2,04]	0,08 (0,38) [-0,67; 0,83] 0,835	0,268 [-0,449; 0,984]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,61 (0,29) [-3,18; -2,04]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-1,98 (0,25) [-2,46; -1,49]	0,65 (0,38) [-0,11; 1,40] 0,093	0,397 [-0,323; 1,117]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,62 (0,29) [-3,20; -2,05]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-2,03 (0,25) [-2,52; -1,54]	0,44 (0,38) [-0,31; 1,19] 0,253	0,352 [-0,366; 1,071]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-2,47 (0,29) [-3,04; -1,90]		
Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,027^c				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,61 (0,13) [-0,88; -0,35]	0,09 (0,19) [-0,27; 0,46] 0,614	0,067 [-0,314; 0,449]
Mepolizumab	56/55 (98,2)	-0,71 (0,13) [-0,96; -0,45]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W25</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,76 (0,13) [-1,02; -0,50]	0,05 (0,19) [-0,31; 0,42] 0,775	0,043 [-0,342; 0,427]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,81 (0,13) [-1,07; -0,56]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,69 (0,13) [-0,96; -0,43]	0,00 (0,19) [-0,37; 0,37] 0,991	-0,011 [-0,393; 0,372]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,70 (0,13) [-0,95; -0,44]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,81 (0,13) [-1,07; -0,55]	-0,06 (0,19) [-0,42; 0,31] 0,768	-0,033 [-0,417; 0,352]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,75 (0,13) [-1,01; -0,49]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,36 (0,13) [-0,62; -0,10]	0,16 (0,19) [-0,21; 0,53] 0,397	0,135 [-0,250; 0,520]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,52 (0,13) [-0,78; -0,26]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,58 (0,13) [-0,85; -0,32]	0,08 (0,19) [-0,29; 0,45] 0,679	0,094 [-0,295; 0,482]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,66 (0,13) [-0,92; -0,40]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,62 (0,13) [-0,89; -0,36]	0,09 (0,19) [-0,28; 0,46] 0,637	0,088 [-0,299; 0,474]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,71 (0,13) [-0,97; -0,45]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,61 (0,14) [-0,87; -0,34]	0,19 (0,19) [-0,18; 0,56] 0,306	0,165 [-0,224; 0,554]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,80 (0,13) [-1,06; -0,54]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,51 (0,14) [-0,78; -0,24]	0,21 (0,19) [-0,16; 0,58] 0,272	0,182 [-0,203; 0,567]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-0,72 (0,13) [-0,97; -0,46]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W33</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,62 (0,14) [-0,88; -0,35]	0,13 (0,19) [-0,24; 0,51] 0,478	0,097 [-0,292; 0,485]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,75 (0,13) [-1,01; -0,49]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,66 (0,13) [-0,93; -0,40]	0,07 (0,19) [-0,30; 0,44] 0,703	0,043 [-0,342; 0,427]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,74 (0,13) [-0,99; -0,48]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,72 (0,14) [-0,98; -0,45]	0,12 (0,19) [-0,25; 0,49] 0,523	0,096 [-0,290; 0,483]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,84 (0,13) [-1,09; -0,58]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,61 (0,14) [-0,88; -0,34]	0,20 (0,19) [-0,17; 0,58] 0,278	0,195 [-0,191; 0,580]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-0,82 (0,13) [-1,07; -0,56]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,67 (0,14) [-0,93; -0,40]	0,11 (0,19) [-0,26; 0,48] 0,563	0,095 [-0,292; 0,482]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,78 (0,13) [-1,04; -0,52]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,63 (0,14) [-0,90; -0,37]	0,18 (0,19) [-0,19; 0,55] 0,350	0,130 [-0,258; 0,519]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,81 (0,13) [-1,07; -0,55]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,64 (0,14) [-0,91; -0,38]	0,26 (0,19) [-0,11; 0,63] 0,165	0,222 [-0,166; 0,610]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,91 (0,13) [-1,16; -0,65]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,29 (0,14) [-0,56; -0,02]	0,12 (0,19) [-0,26; 0,49] 0,538	0,085 [-0,305; 0,475]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,41 (0,13) [-0,67; -0,15]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W41</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,65 (0,14) [-0,92; -0,38]	0,18 (0,19) [-0,19; 0,56] 0,334	0,146 [-0,244; 0,537]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,83 (0,13) [-1,09; -0,57]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,64 (0,14) [-0,91; -0,37]	0,27 (0,19) [-0,10; 0,65] 0,153	0,226 [-0,165; 0,618]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,91 (0,13) [-1,17; -0,65]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	52/48 (92,3)	-0,53 (0,14) [-0,80; -0,26]	0,44 (0,19) [0,07; 0,82] 0,020	0,339 [-0,054; 0,732]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,97 (0,13) [-1,23; -0,72]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,50 (0,14) [-0,77; -0,24]	0,36 (0,19) [-0,01; 0,74] 0,056	0,323 [-0,068; 0,714]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,87 (0,13) [-1,13; -0,61]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,58 (0,14) [-0,85; -0,31]	0,23 (0,19) [-0,14; 0,60] 0,219	0,210 [-0,176; 0,596]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-0,81 (0,13) [-1,07; -0,55]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,49 (0,14) [-0,75; -0,22]	0,40 (0,19) [0,03; 0,77] 0,035	0,318 [-0,067; 0,703]
Mepolizumab	56/54 (96,4)	-0,89 (0,13) [-1,14; -0,63]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,55 (0,14) [-0,82; -0,29]	0,38 (0,19) [0,01; 0,75] 0,044	0,315 [-0,078; 0,708]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,94 (0,13) [-1,20; -0,68]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,70 (0,14) [-0,97; -0,44]	0,13 (0,19) [-0,24; 0,50] 0,505	0,105 [-0,280; 0,489]
Mepolizumab	56/53 (94,6)	-0,83 (0,13) [-1,09; -0,57]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W49</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,73 (0,14) [-1,00; -0,47]	0,15 (0,19) [-0,22; 0,52] 0,436	0,145 [-0,246; 0,536]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,88 (0,13) [-1,14; -0,62]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,78 (0,14) [-1,05; -0,52]	0,14 (0,19) [-0,23; 0,51] 0,470	0,138 [-0,250; 0,527]
Mepolizumab	56/52 (92,9)	-0,92 (0,13) [-1,18; -0,66]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	52/46 (88,5)	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,43]	0,19 (0,19) [-0,19; 0,56] 0,337	0,182 [-0,223; 0,588]
Mepolizumab	56/48 (85,7)	-0,89 (0,13) [-1,15; -0,63]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	52/45 (86,5)	-0,34 (0,14) [-0,62; -0,07]	0,27 (0,19) [-0,11; 0,65] 0,161	0,213 [-0,191; 0,617]
Mepolizumab	56/50 (89,3)	-0,61 (0,13) [-0,88; -0,35]		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,39 (0,25) [-0,88; 0,10]	0,29 (0,38) [-0,45; 1,03] 0,446	0,051 [-0,648; 0,749]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-0,68 (0,28) [-1,24; -0,13]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,56 (0,25) [-1,05; -0,07]	-0,02 (0,38) [-0,77; 0,73] 0,958	-0,141 [-0,855; 0,573]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,54 (0,29) [-1,10; 0,02]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,68 (0,25) [-1,18; -0,19]	-0,15 (0,38) [-0,89; 0,60] 0,699	-0,298 [-1,009; 0,413]
Mepolizumab	14/14 (100,0)	-0,54 (0,28) [-1,09; 0,02]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W27</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,39 (0,25) [-0,88; 0,10]	0,44 (0,38) [-0,31; 1,19] 0,250	0,170 [-0,545; 0,885]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,83 (0,29) [-1,40; -0,27]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,39 (0,25) [-0,88; 0,10]	0,18 (0,38) [-0,58; 0,93] 0,645	-0,025 [-0,738; 0,689]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,57 (0,29) [-1,14; 0,00]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,62 (0,25) [-1,10; -0,13]	0,14 (0,38) [-0,61; 0,90] 0,713	-0,075 [-0,789; 0,639]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,76 (0,29) [-1,33; -0,18]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,36 (0,25) [-0,85; 0,14]	0,67 (0,39) [-0,09; 1,44] 0,084	0,394 [-0,352; 1,140]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-1,03 (0,30) [-1,61; -0,45]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,34 (0,25) [-0,83; 0,15]	0,62 (0,38) [-0,14; 1,37] 0,111	0,200 [-0,515; 0,915]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,95 (0,29) [-1,53; -0,38]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,34 (0,25) [-0,83; 0,15]	0,91 (0,39) [0,15; 1,67] 0,019	0,389 [-0,348; 1,126]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-1,25 (0,30) [-1,83; -0,66]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,33 (0,25) [-0,83; 0,16]	0,95 (0,39) [0,19; 1,71] 0,014	0,396 [-0,333; 1,125]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,28 (0,29) [-1,86; -0,71]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,45 (0,25) [-0,95; 0,04]	0,23 (0,39) [-0,53; 1,00] 0,549	-0,087 [-0,826; 0,652]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-0,69 (0,30) [-1,27; -0,10]		

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

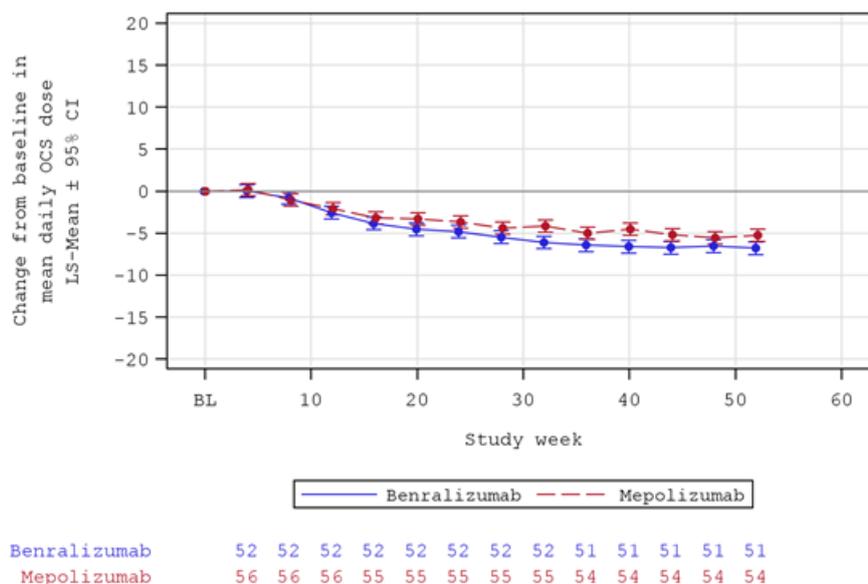
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W35</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,48 (0,25) [-0,98; 0,01]	0,35 (0,39) [-0,41; 1,11] 0,365	0,016 [-0,706; 0,738]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,83 (0,29) [-1,41; -0,26]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,34 (0,25) [-0,83; 0,15]	0,58 (0,39) [-0,18; 1,33] 0,135	0,173 [-0,541; 0,888]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,91 (0,29) [-1,49; -0,34]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,45 (0,25) [-0,94; 0,05]	0,55 (0,39) [-0,22; 1,31] 0,160	0,078 [-0,644; 0,801]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,99 (0,29) [-1,57; -0,42]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,51 (0,26) [-1,01; -0,00]	0,72 (0,39) [-0,05; 1,49] 0,066	0,137 [-0,596; 0,870]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,23 (0,29) [-1,80; -0,65]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,42 (0,26) [-0,92; 0,09]	0,89 (0,39) [0,12; 1,66] 0,024	0,270 [-0,466; 1,005]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,30 (0,29) [-1,88; -0,73]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,20 (0,26) [-0,70; 0,30]	0,52 (0,39) [-0,25; 1,30] 0,182	0,068 [-0,671; 0,807]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-0,73 (0,30) [-1,31; -0,14]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,57 (0,26) [-1,08; -0,06]	0,66 (0,39) [-0,11; 1,43] 0,094	0,130 [-0,603; 0,862]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,23 (0,29) [-1,81; -0,65]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,37 (0,26) [-0,88; 0,14]	0,71 (0,39) [-0,06; 1,48] 0,072	0,107 [-0,625; 0,840]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,08 (0,29) [-1,65; -0,50]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W43</i>				
Benralizumab	18/15 (83,3)	-0,40 (0,26) [-0,91; 0,12]	0,53 (0,39) [-0,25; 1,30] 0,182	0,114 [-0,629; 0,857]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,92 (0,29) [-1,50; -0,35]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,55 (0,26) [-1,06; -0,05]	0,68 (0,39) [-0,09; 1,46] 0,082	0,175 [-0,566; 0,915]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-1,24 (0,30) [-1,82; -0,65]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,68 (0,26) [-1,19; -0,17]	0,70 (0,39) [-0,07; 1,47] 0,073	0,118 [-0,614; 0,851]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,38 (0,29) [-1,96; -0,81]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	18/15 (83,3)	-0,56 (0,26) [-1,07; -0,05]	0,83 (0,39) [0,06; 1,60] 0,036	0,217 [-0,528; 0,962]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,38 (0,29) [-1,96; -0,81]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,44 (0,25) [-0,94; 0,05]	0,84 (0,39) [0,07; 1,60] 0,032	0,312 [-0,431; 1,055]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-1,28 (0,30) [-1,86; -0,70]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,45 (0,25) [-0,94; 0,04]	0,47 (0,39) [-0,28; 1,23] 0,219	0,089 [-0,625; 0,802]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,92 (0,29) [-1,50; -0,35]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,34 (0,25) [-0,83; 0,15]	0,51 (0,39) [-0,25; 1,27] 0,187	0,114 [-0,600; 0,828]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-0,85 (0,29) [-1,42; -0,27]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,45 (0,25) [-0,94; 0,04]	0,79 (0,39) [0,03; 1,56] 0,041	0,289 [-0,446; 1,023]
Mepolizumab	14/12 (85,7)	-1,24 (0,30) [-1,83; -0,66]		

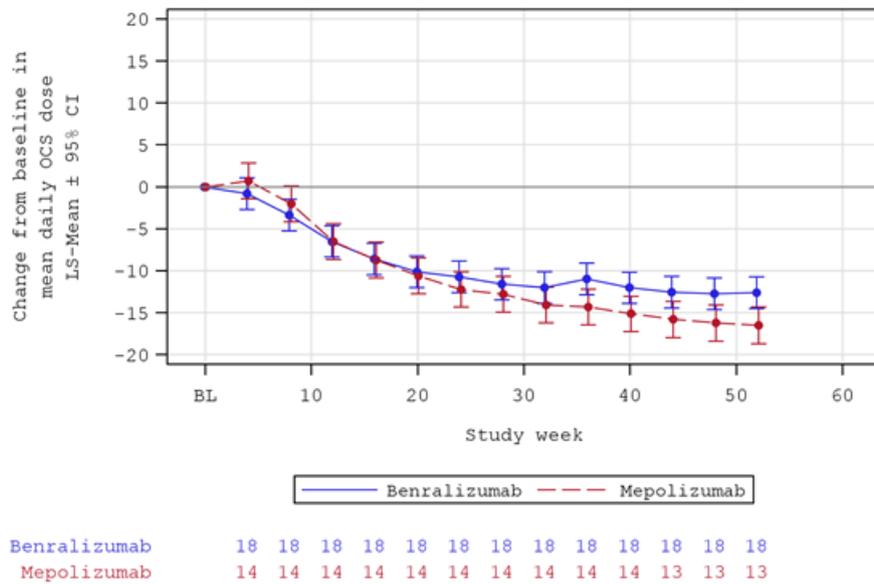
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W51</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,34 (0,25) [-0,83; 0,15]	0,97 (0,39) [0,21; 1,73] 0,012	0,450 [-0,272; 1,172]
Mepolizumab	14/13 (92,9)	-1,31 (0,29) [-1,88; -0,73]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	0,06 (0,26) [-0,45; 0,56]	0,99 (0,40) [0,21; 1,78] 0,013	0,612 [-0,173; 1,397]
Mepolizumab	14/11 (78,6)	-0,94 (0,31) [-1,54; -0,33]		

N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.
b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.
c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)



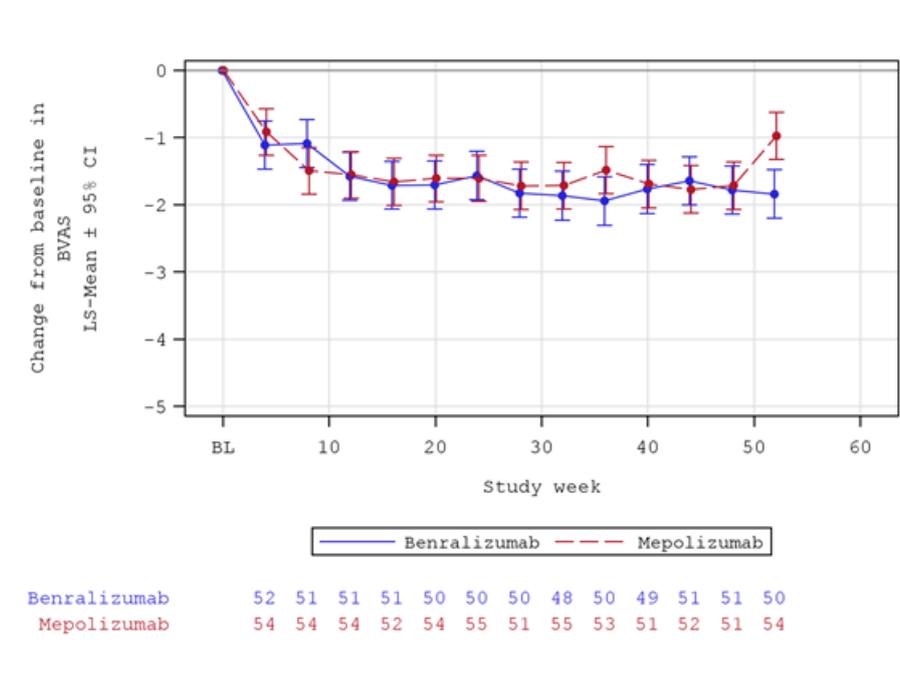
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-26: Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - < 12 mg/Tag



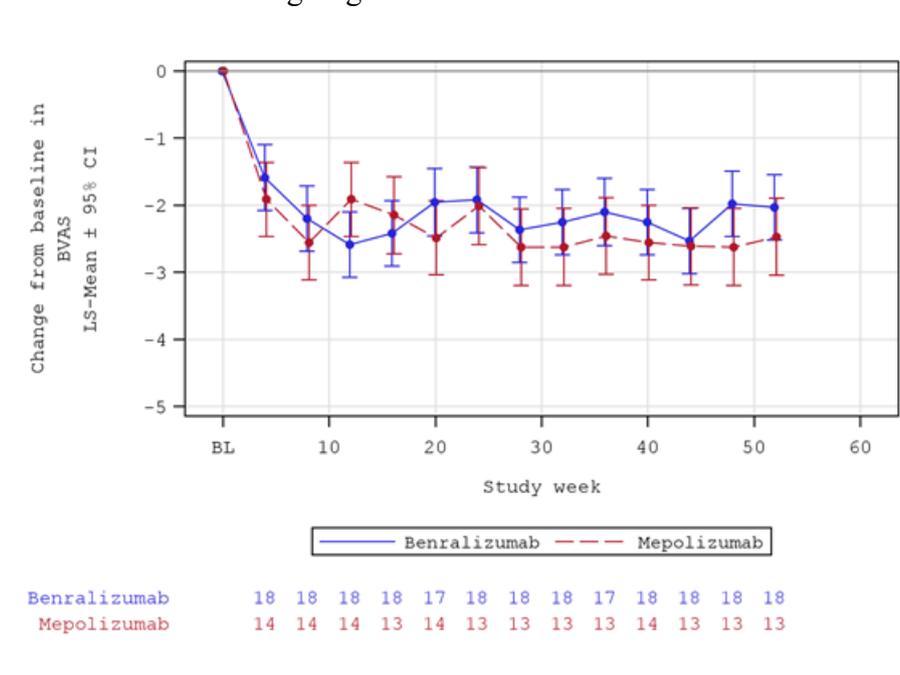
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-27: Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - ≥ 12 mg/Tag



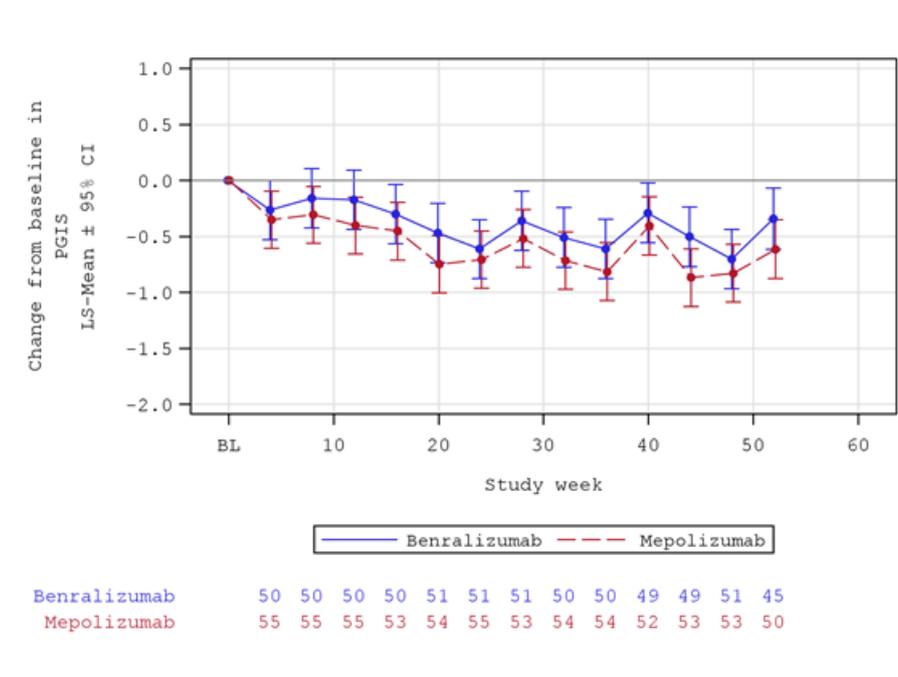
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-28: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - < 12 mg/Tag



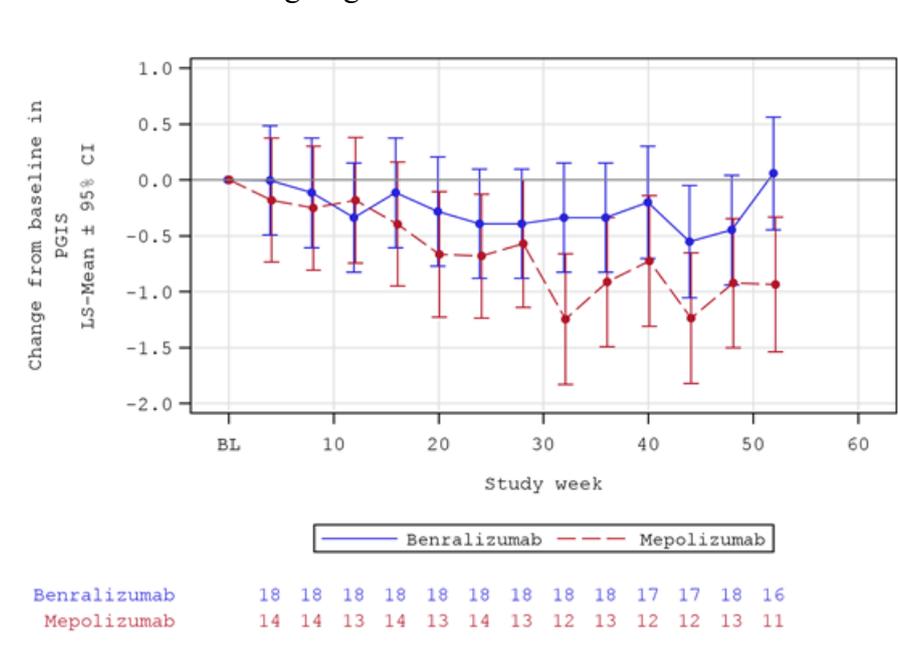
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-29: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - ≥ 12 mg/Tag



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-30: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - < 12 mg/Tag



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-31: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie OCS-Dosis zur Baseline - ≥ 12 mg/Tag

Bei den Endpunkten „Veränderung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis im Vergleich zur Baseline“, „Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline“ und „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ vor.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission</i>				
W52– Interaktions-p-Wert = 0,040^c				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	52/24 (46,2)	1,615 [0,972; 2,684]	2,143 [0,967; 4,749]	17,6 [-2,3; 37,4]
Mepolizumab	56/16 (28,6)	0,064		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	18/2 (11,1)	0,311 [0,071; 1,372]	0,225 [0,036; 1,405]	-24,6 [-59,9; 10,7]
Mepolizumab	14/5 (35,7)	0,123		
<i>Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52</i>				
W52– Interaktions-p-Wert = 0,030^c				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	52/38 (73,1)	1,240 [0,943; 1,631]	1,892 [0,840; 4,260]	14,1 [-5,4; 33,6]
Mepolizumab	56/33 (58,9)	0,124		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	18/3 (16,7)	0,333 [0,105; 1,061]	0,200 [0,039; 1,014]	-33,3 [-71,0; 4,4]
Mepolizumab	14/7 (50,0)	0,063		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\Delta \geq 0,9$ Punkte)				
W49-52 – Interaktions-p-Wert = 0,041^c				
<i>< 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	52/15 (28,8)	0,850 [0,485; 1,491]	0,789 [0,349; 1,785]	-5,1 [-24,4; 14,2]
Mepolizumab	56/19 (33,9)	0,571		
<i>≥ 12 mg/Tag</i>				
Benralizumab	18/9 (50,0)	7,000 [1,002; 48,923]	13,000 [1,392; 121,379]	42,9 [9,8; 76,0]
Mepolizumab	14/1 (7,1)	0,050		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis</p> <p>a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission“, „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS $\leq 7,5$ mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ und „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\Delta \geq 0,9$ Punkte)“ konnten für die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „OCS-Dosis zur Baseline“ vor.

4.3.1.3.2.6 Immunsuppressive Therapie zur Baseline

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Immunsuppressive Therapie zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag)</i>				
W36 und 48 – Interaktions-p-Wert = 0,028^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/14 (53,8)	0,680 [0,451; 1,026]	0,307 [0,088; 1,073]	-25,3 [-54,5; 3,8]
Mepolizumab	24/19 (79,2)	0,066		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/26 (59,1)	1,294 [0,868; 1,931]	1,720 [0,746; 3,965]	13,4 [-9,2; 36,1]
Mepolizumab	46/21 (45,7)	0,206		
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,020^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/15 (57,7)	0,692 [0,476; 1,007]	0,273 [0,072; 1,027]	-25,6 [-53,8; 2,5]
Mepolizumab	24/20 (83,3)	0,054		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/30 (68,2)	1,255 [0,899; 1,750]	1,800 [0,762; 4,252]	13,8 [-8,3; 36,0]
Mepolizumab	46/25 (54,3)	0,182		
<i>Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 – Interaktions-p-Wert = 0,031^c</i>				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/7 (26,9)	0,538 [0,255; 1,139]	0,368 [0,113; 1,198]	-23,1 [-53,4; 7,2]
Mepolizumab	24/12 (50,0)	0,105		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/21 (47,7)	1,464 [0,872; 2,457]	1,887 [0,803; 4,434]	15,1 [-7,1; 37,4]
Mepolizumab	46/15 (32,6)	0,149		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag)				
W36 und 48 – Interaktions-p-Wert = 0,015^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/19 (73,1)	0,797 [0,613; 1,037]	0,247 [0,046; 1,333]	-18,6 [-42,9; 5,7]
Mepolizumab	24/22 (91,7)	0,091		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/36 (81,8)	1,255 [0,974; 1,615]	2,400 [0,903; 6,377]	16,6 [-3,5; 36,7]
Mepolizumab	46/30 (65,2)	0,079		
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,035^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/18 (69,2)	0,791 [0,588; 1,065]	0,321 [0,074; 1,396]	-18,3 [-44,4; 7,9]
Mepolizumab	24/21 (87,5)	0,123		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/38 (86,4)	1,168 [0,949; 1,439]	2,235 [0,756; 6,607]	12,5 [-6,0; 30,9]
Mepolizumab	46/34 (73,9)	0,142		
Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 – Interaktions-p-Wert = 0,021^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/13 (50,0)	0,667 [0,426; 1,044]	0,333 [0,100; 1,109]	-25,0 [-54,9; 4,9]
Mepolizumab	24/18 (75,0)	0,076		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/28 (63,6)	1,331 [0,914; 1,937]	1,909 [0,821; 4,439]	15,8 [-6,7; 38,3]
Mepolizumab	46/22 (47,8)	0,136		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag				
W36 und W48 – Interaktions-p-Wert = 0,017^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/15 (57,7)	0,692 [0,476; 1,007]	0,273 [0,072; 1,027]	-25,6 [-53,8; 2,5]
Mepolizumab	24/20 (83,3)	0,054		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/27 (61,4)	1,344 [0,907; 1,991]	1,891 [0,817; 4,378]	15,7 [-6,9; 38,3]
Mepolizumab	46/21 (45,7)	0,140		
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,011^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/16 (61,5)	0,703 [0,501; 0,988]	0,229 [0,054; 0,969]	-26,0 [-52,9; 1,0]
Mepolizumab	24/21 (87,5)	0,042		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/31 (70,5)	1,296 [0,935; 1,797]	2,003 [0,840; 4,779]	16,1 [-5,8; 38,1]
Mepolizumab	46/25 (54,3)	0,119		
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52– Interaktions-p-Wert = 0,013^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/7 (26,9)	0,497 [0,239; 1,034]	0,312 [0,096; 1,016]	-27,2 [-57,5; 3,0]
Mepolizumab	24/13 (54,2)	0,061		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/21 (47,7)	1,568 [0,918; 2,678]	2,087 [0,881; 4,946]	17,3 [-4,8; 39,4]
Mepolizumab	46/14 (30,4)	0,099		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag				
W36 und W48 – Interaktions-p-Wert = 0,003^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/22 (84,6)	0,846 [0,718; 0,997]	0,102 ^d [0,005; 2,003]	-15,4 [-33,3; 2,5]
Mepolizumab	24/24 (100,0)	0,046		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/39 (88,6)	1,274 [1,024; 1,585]	3,413 [1,110; 10,491]	19,1 [0,6; 37,6]
Mepolizumab	46/32 (69,6)	0,030		
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,009^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/19 (73,1)	0,797 [0,613; 1,037]	0,247 [0,046; 1,333]	-18,6 [-42,9; 5,7]
Mepolizumab	24/22 (91,7)	0,091		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/40 (90,9)	1,230 [1,012; 1,495]	3,529 [1,042; 11,960]	17,0 [-0,5; 34,5]
Mepolizumab	46/34 (73,9)	0,038		
Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52 – Interaktions-p-Wert = 0,044^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/17 (65,4)	0,785 [0,563; 1,094]	0,378 [0,099; 1,448]	-17,9 [-45,5; 9,7]
Mepolizumab	24/20 (83,3)	0,152		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/33 (75,0)	1,232 [0,924; 1,643]	1,929 [0,781; 4,760]	14,1 [-7,1; 35,4]
Mepolizumab	46/28 (60,9)	0,155		
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 4 mg/Tag				
W49-W52 – Interaktions-p-Wert = 0,013^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/17 (65,4)	0,713 [0,526; 0,967]	0,172 [0,033; 0,901]	-26,3 [-51,7; -0,9]
Mepolizumab	24/22 (91,7)	0,030		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/31 (70,5)	1,247 [0,907; 1,712]	1,834 [0,767; 4,384]	13,9 [-8,0; 35,8]
Mepolizumab	46/26 (56,5)	0,174		
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von ≤ 7,5 mg/Tag				
W49-W52 – Interaktions-p-Wert = 0,010^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/22 (84,6)	0,846 [0,718; 0,997]	0,102 ^d [0,005; 2,003]	-15,4 [-33,3; 2,5]
Mepolizumab	24/24 (100,0)	0,046		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/40 (90,9)	1,162 [0,972; 1,389]	2,778 [0,801; 9,636]	12,6 [-4,2; 29,5]
Mepolizumab	46/36 (78,3)	0,100		
Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\neq \geq 9,6$ Punkte) oder mehr				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,032^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	26/24 (92,3)	0,923 [0,826; 1,031]	0,200 ^d [0,009; 4,385]	-7,7 [-21,9; 6,6]
Mepolizumab	24/24 (100,0)	0,157		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	44/44 (100,0)	1,070 [0,991; 1,155]	7,161 ^d [0,359; 142,758]	6,5 [-2,8; 15,9]
Mepolizumab	46/43 (93,5)	0,083		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. d: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS \leq 4 mg/Tag und OCS \leq 7,5 mg/Tag)“ und „Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 %“ konnten für die Subgruppe „Immunsuppressive Therapie zur Baseline“ entgegengesetzte Effektrichtungen beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Zu den Endpunkten „Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag“, „Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 7,5 mg/Tag“, „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von \leq 4 mg/Tag“ sowie „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis von \leq 7,5 mg/Tag“ konnten für die Subgruppe „immunsuppressive Therapie zur Baseline“ ebenfalls entgegengesetzte Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden, zudem erscheint ein Unterschied verursacht durch die Gabe immunsuppressiver Therapien biologisch nicht plausibel. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „Immunsuppressive Therapie zur Baseline“ vor.

4.3.1.3.2.7 VDI-Score zur Baseline

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „VDI-Score zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit steroidsparende Remission (OCS \leq 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52– Interaktions-p-Wert = 0,037^c</i>				
< 5				
Benralizumab	47/16 (34,0)	0,758 [0,458; 1,256]	0,633 [0,278; 1,446]	-10,9 [-32,4; 10,7]
Mepolizumab	49/22 (44,9)	0,282		
\geq 5				
Benralizumab	23/12 (52,2)	2,191 [0,928; 5,175]	3,491 [0,956; 12,749]	28,4 [-3,6; 60,3]
Mepolizumab	21/5 (23,8)	0,074		
<i>Einzelkomponente der Remission (steroidsparende Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis \leq 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52– Interaktions-p-Wert = 0,034^c</i>				
< 5				
Benralizumab	47/17 (36,2)	0,771 [0,476; 1,249]	0,641 [0,283; 1,451]	-10,8 [-32,4; 10,9]
Mepolizumab	49/23 (46,9)	0,290		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^b				
≥ 5				
Benralizumab	23/11 (47,8)	2,511 [0,943; 6,688]	3,896 [0,998; 15,213]	28,8 [-2,2; 59,8]
Mepolizumab	21/4 (19,0)	0,065		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit steroidsparender Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ sowie „Einzelkomponente der Remission (steroidsparender Remission): Anteil Patient:innen mit OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52“ konnten für die Subgruppe „VDI-Score zur Baseline“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „VDI-Score zur Baseline“ vor.

4.3.1.3.2.8 Zeit seit der EGPA-Diagnose

Tabelle 4-102: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,047^c</i>				
<i>≤ 4 Jahre</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	37/36 (97,3)	-0,45 (0,17) [-0,77; -0,13]	0,13 (0,23) [-0,32; 0,57] 0,573	0,200 [-0,249; 0,649]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,58 (0,15) [-0,88; -0,27]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	37/36 (97,3)	-0,58 (0,17) [-0,90; -0,25]	0,06 (0,23) [-0,39; 0,50] 0,798	0,142 [-0,309; 0,593]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,64 (0,16) [-0,94; -0,33]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	37/36 (97,3)	-0,31 (0,16) [-0,64; 0,01]	0,21 (0,23) [-0,24; 0,65] 0,359	0,208 [-0,244; 0,659]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,52 (0,16) [-0,83; -0,22]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	37/37 (100,0)	-0,45 (0,16) [-0,78; -0,13]	0,14 (0,23) [-0,30; 0,59] 0,534	0,218 [-0,233; 0,669]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,60 (0,16) [-0,90; -0,29]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	37/37 (100,0)	-0,08 (0,16) [-0,40; 0,25]	0,33 (0,23) [-0,11; 0,78] 0,142	0,365 [-0,086; 0,816]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,41 (0,16) [-0,71; -0,10]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,38 (0,17) [-0,71; -0,06]	0,17 (0,23) [-0,27; 0,62] 0,446	0,242 [-0,213; 0,698]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,56 (0,16) [-0,86; -0,25]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,37 (0,17) [-0,69; -0,04]	0,25 (0,23) [-0,20; 0,70] 0,273	0,373 [-0,084; 0,831]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,62 (0,16) [-0,92; -0,31]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,27 (0,17) [-0,60; 0,06]	0,45 (0,23) [0,01; 0,90] 0,047	0,487 [0,030; 0,945]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,72 (0,15) [-1,03; -0,42]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,16 (0,17) [-0,49; 0,17]	0,59 (0,23) [0,14; 1,04] 0,010	0,604 [0,141; 1,068]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,75 (0,16) [-1,06; -0,44]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	37/34 (91,9)	-0,28 (0,17) [-0,61; 0,05]	0,42 (0,23) [-0,03; 0,87] 0,065	0,460 [-0,003; 0,923]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,71 (0,16) [-1,01; -0,40]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,33 (0,17) [-0,65; 0,00]	0,30 (0,23) [-0,15; 0,75] 0,195	0,306 [-0,153; 0,765]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,62 (0,16) [-0,93; -0,31]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	37/34 (91,9)	-0,36 (0,17) [-0,69; -0,03]	0,41 (0,23) [-0,04; 0,86] 0,071	0,471 [0,011; 0,932]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,77 (0,16) [-1,08; -0,46]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,25 (0,17) [-0,58; 0,08]	0,55 (0,23) [0,10; 1,00] 0,017	0,654 [0,191; 1,117]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,79 (0,16) [-1,10; -0,49]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	37/34 (91,9)	-0,33 (0,17) [-0,66; 0,00]	0,39 (0,23) [-0,07; 0,84] 0,094	0,389 [-0,072; 0,851]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,72 (0,16) [-1,02; -0,41]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	37/32 (86,5)	-0,22 (0,17) [-0,55; 0,12]	0,59 (0,23) [0,14; 1,05] 0,011	0,533 [0,060; 1,006]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,81 (0,16) [-1,12; -0,51]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,25 (0,17) [-0,59; 0,08]	0,63 (0,23) [0,18; 1,08] 0,006	0,635 [0,166; 1,105]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,89 (0,16) [-1,19; -0,58]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,04 (0,17) [-0,37; 0,29]	0,36 (0,23) [-0,09; 0,82] 0,118	0,404 [-0,064; 0,872]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,40 (0,16) [-0,71; -0,09]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,43 (0,17) [-0,76; -0,09]	0,37 (0,23) [-0,09; 0,82] 0,115	0,389 [-0,076; 0,855]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,79 (0,16) [-1,10; -0,48]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,36 (0,17) [-0,70; -0,03]	0,51 (0,23) [0,05; 0,96] 0,029	0,498 [0,030; 0,966]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,87 (0,16) [-1,18; -0,56]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	37/31 (83,8)	-0,12 (0,17) [-0,46; 0,22]	0,73 (0,23) [0,28; 1,19] 0,002	0,726 [0,242; 1,210]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,85 (0,16) [-1,16; -0,54]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	37/34 (91,9)	-0,39 (0,17) [-0,73; -0,06]	0,52 (0,23) [0,06; 0,97] 0,026	0,590 [0,120; 1,059]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,91 (0,16) [-1,22; -0,60]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,44 (0,17) [-0,77; -0,10]	0,45 (0,23) [-0,01; 0,90] 0,054	0,483 [0,018; 0,948]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,88 (0,16) [-1,19; -0,58]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,17 (0,17) [-0,51; 0,16]	0,64 (0,23) [0,19; 1,09] 0,006	0,609 [0,140; 1,077]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,81 (0,16) [-1,12; -0,50]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	37/33 (89,2)	-0,22 (0,17) [-0,55; 0,11]	0,65 (0,23) [0,19; 1,10] 0,005	0,598 [0,124; 1,071]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,87 (0,16) [-1,17; -0,56]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	37/36 (97,3)	-0,35 (0,17) [-0,68; -0,03]	0,31 (0,23) [-0,14; 0,76] 0,175	0,375 [-0,079; 0,829]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,66 (0,16) [-0,97; -0,35]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	37/34 (91,9)	-0,28 (0,17) [-0,61; 0,05]	0,47 (0,23) [0,02; 0,93] 0,039	0,507 [0,043; 0,972]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,75 (0,16) [-1,06; -0,45]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	37/35 (94,6)	-0,38 (0,17) [-0,71; -0,05]	0,45 (0,23) [-0,01; 0,90] 0,053	0,499 [0,035; 0,962]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,82 (0,16) [-1,13; -0,52]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	37/31 (83,8)	-0,34 (0,17) [-0,68; -0,01]	0,52 (0,23) [0,06; 0,98] 0,026	0,606 [0,118; 1,094]
Mepolizumab	42/37 (88,1)	-0,87 (0,16) [-1,18; -0,55]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	37/31 (83,8)	0,04 (0,17) [-0,30; 0,39]	0,63 (0,24) [0,16; 1,10] 0,008	0,661 [0,171; 1,151]
Mepolizumab	42/37 (88,1)	-0,59 (0,16) [-0,90; -0,27]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>> 4 Jahre</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,69 (0,17) [-1,02; -0,36]	0,18 (0,25) [-0,31; 0,67] 0,465	-0,053 [-0,557; 0,451]
Mepolizumab	28/28 (100,0)	-0,87 (0,18) [-1,23; -0,51]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,87 (0,17) [-1,20; -0,54]	0,06 (0,25) [-0,44; 0,55] 0,821	-0,141 [-0,656; 0,373]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,93 (0,19) [-1,29; -0,56]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-1,11 (0,17) [-1,44; -0,78]	-0,26 (0,25) [-0,75; 0,24] 0,310	-0,419 [-0,933; 0,095]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,86 (0,19) [-1,22; -0,49]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,99 (0,17) [-1,32; -0,66]	0,02 (0,25) [-0,48; 0,52] 0,941	-0,172 [-0,687; 0,343]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,01 (0,19) [-1,38; -0,64]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,71 (0,17) [-1,05; -0,38]	-0,02 (0,25) [-0,52; 0,48] 0,929	-0,222 [-0,742; 0,297]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,69 (0,19) [-1,06; -0,32]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,84 (0,17) [-1,17; -0,51]	0,01 (0,26) [-0,49; 0,51] 0,976	-0,151 [-0,671; 0,370]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-0,85 (0,19) [-1,22; -0,47]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,78 (0,17) [-1,11; -0,45]	0,22 (0,26) [-0,29; 0,72] 0,398	-0,028 [-0,554; 0,497]
Mepolizumab	28/24 (85,7)	-1,00 (0,19) [-1,38; -0,62]		

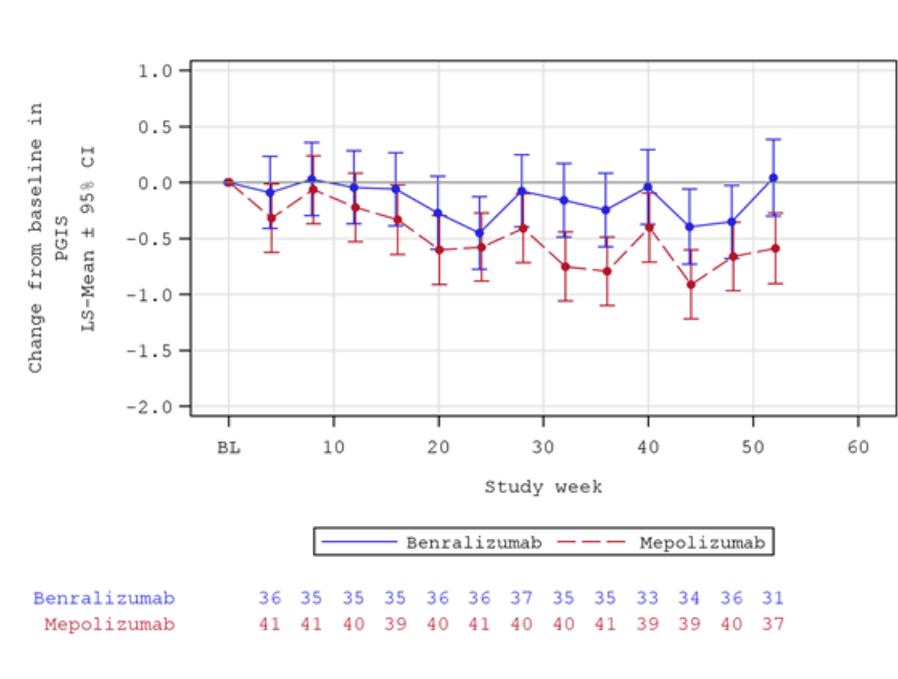
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W31</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,84 (0,17) [-1,17; -0,51]	0,13 (0,26) [-0,37; 0,63] 0,613	-0,143 [-0,667; 0,381]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-0,97 (0,19) [-1,35; -0,59]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,81 (0,17) [-1,14; -0,48]	0,09 (0,26) [-0,41; 0,59] 0,730	-0,175 [-0,690; 0,340]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,90 (0,19) [-1,27; -0,52]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,84 (0,17) [-1,17; -0,51]	0,22 (0,26) [-0,28; 0,73] 0,382	-0,110 [-0,630; 0,410]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,06 (0,19) [-1,44; -0,69]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,93 (0,17) [-1,26; -0,60]	-0,06 (0,26) [-0,56; 0,44] 0,808	-0,285 [-0,801; 0,232]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,87 (0,19) [-1,24; -0,49]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,99 (0,17) [-1,32; -0,66]	-0,08 (0,26) [-0,58; 0,42] 0,755	-0,363 [-0,886; 0,161]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-0,91 (0,19) [-1,29; -0,53]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,87 (0,17) [-1,20; -0,54]	0,00 (0,26) [-0,50; 0,50] 0,989	-0,254 [-0,770; 0,262]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,87 (0,19) [-1,25; -0,50]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,93 (0,17) [-1,26; -0,60]	0,02 (0,26) [-0,48; 0,52] 0,933	-0,248 [-0,764; 0,268]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,33; -0,58]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-1,02 (0,17) [-1,35; -0,69]	-0,03 (0,26) [-0,53; 0,47] 0,907	-0,293 [-0,810; 0,223]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,99 (0,19) [-1,36; -0,62]		

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

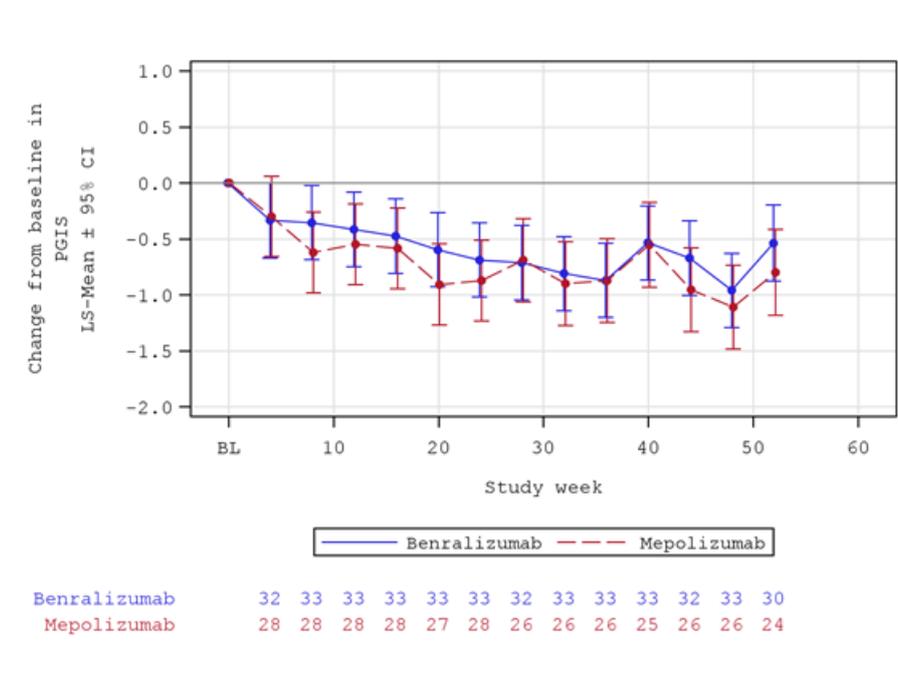
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W39</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,96 (0,17) [-1,29; -0,63]	0,15 (0,26) [-0,35; 0,65] 0,556	-0,187 [-0,708; 0,334]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,11 (0,19) [-1,49; -0,73]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,54 (0,17) [-0,87; -0,20]	0,02 (0,26) [-0,49; 0,52] 0,952	-0,317 [-0,840; 0,205]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-0,55 (0,19) [-0,93; -0,17]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,87 (0,17) [-1,20; -0,53]	0,20 (0,26) [-0,30; 0,71] 0,428	-0,132 [-0,655; 0,392]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,07 (0,19) [-1,45; -0,69]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,82 (0,17) [-1,16; -0,49]	0,21 (0,26) [-0,30; 0,71] 0,422	-0,145 [-0,668; 0,379]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,03 (0,19) [-1,41; -0,65]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,90 (0,17) [-1,24; -0,57]	0,20 (0,26) [-0,30; 0,71] 0,425	-0,122 [-0,639; 0,396]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,11 (0,19) [-1,48; -0,73]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	33/32 (97,0)	-0,67 (0,17) [-1,00; -0,34]	0,28 (0,26) [-0,22; 0,79] 0,267	-0,060 [-0,577; 0,458]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,33; -0,58]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,81 (0,17) [-1,14; -0,48]	0,15 (0,26) [-0,35; 0,65] 0,566	-0,129 [-0,644; 0,385]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,33; -0,58]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,87 (0,17) [-1,20; -0,54]	0,36 (0,26) [-0,15; 0,86] 0,164	0,030 [-0,484; 0,544]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,22 (0,19) [-1,60; -0,85]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W47</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,87 (0,17) [-1,20; -0,54]	0,32 (0,26) [-0,18; 0,82] 0,212	0,065 [-0,455; 0,584]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,19 (0,19) [-1,57; -0,81]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,96 (0,17) [-1,29; -0,63]	0,15 (0,26) [-0,35; 0,65] 0,560	-0,129 [-0,643; 0,386]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,11 (0,19) [-1,48; -0,73]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-1,02 (0,17) [-1,35; -0,69]	0,02 (0,26) [-0,49; 0,52] 0,945	-0,196 [-0,717; 0,325]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,04 (0,19) [-1,42; -0,66]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-1,05 (0,17) [-1,38; -0,72]	0,15 (0,26) [-0,35; 0,66] 0,553	-0,080 [-0,600; 0,440]
Mepolizumab	28/25 (89,3)	-1,20 (0,19) [-1,58; -0,82]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	33/33 (100,0)	-0,90 (0,17) [-1,23; -0,57]	0,22 (0,26) [-0,29; 0,72] 0,399	-0,059 [-0,585; 0,467]
Mepolizumab	28/24 (85,7)	-1,12 (0,19) [-1,50; -0,74]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	33/30 (90,9)	-0,54 (0,17) [-0,88; -0,20]	0,26 (0,26) [-0,25; 0,77] 0,317	-0,012 [-0,549; 0,524]
Mepolizumab	28/24 (85,7)	-0,80 (0,20) [-1,18; -0,41]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-32: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Zeit seit der EGPA-Diagnose - ≤ 4 Jahre



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-33: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Zeit seit der EGPA-Diagnose - > 4 Jahre

Für den Endpunkt „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ vor.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Rate Ratio-Analyse für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Ereignis Studienarm	N	Zeit insgesamt (in Jahren)	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität					
Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv) – Interaktions-p-Wert = 0,021					
<i>≤ 4 Jahre</i>					
Benralizumab	37	37,0	24	0,65	2,149 [0,922; 5,008] 0,076
Mepolizumab	42	42,4	13	0,31	
<i>> 4 Jahre</i>					
Benralizumab	33	33,2	10	0,30	0,494 [0,200; 1,216] 0,125
Mepolizumab	28	28,0	17	0,61	
N: Anzahl Patient:innen in FAS a: Die Jährliche Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Zeit insgesamt (in Jahren) berechnet. b: Die Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binominalen Modell mit Behandlung als Faktor und die logarithmierte Dauer der doppelblinden Studienphase als Offsetvariable. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)					

Für den Endpunkt „Jährliche Rezidivrate (nicht schweres Rezidiv)“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jedoch nicht statistisch signifikant. Es wird hier deshalb nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ ausgegangen.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 1$ Punkt)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,029^c				
<i>≤ 4 Jahre</i>				
Benralizumab	37/8 (21,6)	0,454 [0,228; 0,906]	0,303 [0,113; 0,816]	-26,0 [-48,6; -3,4]
Mepolizumab	42/20 (47,6)	0,025		
<i>> 4 Jahre</i>				
Benralizumab	33/18 (54,5)	1,175 [0,709; 1,947]	1,385 [0,504; 3,803]	8,1 [-20,3; 36,5]
Mepolizumab	28/13 (46,4)	0,532		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Bei der Responderanalyse zum Endpunkt „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des PGI-S um ≥ 15 % ($\triangleq \geq 1$ Punkt)“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „Zeit seit der EGPA-Diagnose“ vor.

4.3.1.3.2.9 ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)

Tabelle 4-105: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,009^c</i>				
<i>Ja</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-1,05 (0,23) [-1,50; -0,60]	-0,18 (0,31) [-0,78; 0,42] 0,550	-0,541 [-1,185; 0,103]
Mepolizumab	22/22 (100,0)	-0,86 (0,20) [-1,26; -0,47]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,84 (0,23) [-1,28; -0,39]	0,08 (0,31) [-0,53; 0,69] 0,788	-0,383 [-1,035; 0,270]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,92 (0,21) [-1,33; -0,51]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,93 (0,22) [-1,37; -0,49]	0,04 (0,31) [-0,57; 0,65] 0,897	-0,414 [-1,057; 0,230]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,97 (0,21) [-1,38; -0,56]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,76 (0,22) [-1,20; -0,32]	0,25 (0,31) [-0,36; 0,86] 0,417	-0,232 [-0,870; 0,407]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,01 (0,21) [-1,43; -0,60]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,53 (0,23) [-0,98; -0,08]	0,17 (0,31) [-0,44; 0,78] 0,584	-0,287 [-0,937; 0,363]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,70 (0,21) [-1,11; -0,29]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,89 (0,23) [-1,33; -0,44]	-0,06 (0,31) [-0,67; 0,54] 0,839	-0,505 [-1,155; 0,144]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-0,83 (0,21) [-1,23; -0,42]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,60 (0,22) [-1,04; -0,16]	0,44 (0,31) [-0,17; 1,04] 0,156	-0,031 [-0,668; 0,606]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,03 (0,21) [-1,44; -0,62]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,53 (0,23) [-0,99; -0,08]	0,44 (0,31) [-0,17; 1,05] 0,159	-0,029 [-0,679; 0,621]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-0,97 (0,21) [-1,38; -0,57]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,43 (0,23) [-0,88; 0,02]	0,52 (0,31) [-0,09; 1,13] 0,097	-0,005 [-0,651; 0,642]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,95 (0,21) [-1,36; -0,53]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,86 (0,23) [-1,31; -0,41]	0,31 (0,31) [-0,30; 0,91] 0,322	-0,155 [-0,796; 0,485]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,16 (0,21) [-1,57; -0,76]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,60 (0,22) [-1,04; -0,16]	0,45 (0,31) [-0,16; 1,05] 0,148	-0,069 [-0,706; 0,568]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,04 (0,21) [-1,45; -0,63]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,62 (0,23) [-1,07; -0,17]	0,54 (0,31) [-0,06; 1,15] 0,079	0,017 [-0,622; 0,657]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,17 (0,21) [-1,57; -0,76]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,60 (0,23) [-1,05; -0,15]	0,56 (0,31) [-0,05; 1,17] 0,070	0,020 [-0,620; 0,659]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,17 (0,21) [-1,57; -0,76]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,83 (0,23) [-1,28; -0,38]	0,39 (0,31) [-0,22; 1,00] 0,213	-0,139 [-0,779; 0,501]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,21 (0,21) [-1,62; -0,81]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,55 (0,23) [-1,00; -0,09]	0,86 (0,31) [0,24; 1,47] 0,006	0,211 [-0,441; 0,863]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,40 (0,21) [-1,81; -1,00]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,70 (0,23) [-1,15; -0,26]	0,80 (0,31) [0,19; 1,40] 0,010	0,207 [-0,435; 0,848]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,50 (0,21) [-1,91; -1,09]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,38 (0,23) [-0,83; 0,08]	0,43 (0,31) [-0,18; 1,04] 0,169	-0,168 [-0,827; 0,490]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,81 (0,21) [-1,22; -0,39]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,77 (0,23) [-1,22; -0,33]	0,49 (0,31) [-0,12; 1,09] 0,115	-0,044 [-0,683; 0,596]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,26 (0,21) [-1,67; -0,85]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,53 (0,23) [-0,99; -0,08]	0,77 (0,31) [0,16; 1,38] 0,013	0,184 [-0,457; 0,825]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,31 (0,21) [-1,72; -0,90]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,24 (0,23) [-0,70; 0,22]	0,97 (0,31) [0,36; 1,59] 0,002	0,311 [-0,343; 0,966]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,21 (0,21) [-1,62; -0,81]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,31 (0,23) [-0,77; 0,14]	1,16 (0,31) [0,54; 1,77] <0,001	0,569 [-0,098; 1,237]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-1,47 (0,21) [-1,89; -1,05]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,45 (0,23) [-0,90; -0,01]	0,90 (0,31) [0,30; 1,51] 0,004	0,355 [-0,290; 0,999]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,36 (0,21) [-1,76; -0,95]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,37 (0,22) [-0,81; 0,07]	1,03 (0,31) [0,43; 1,63] <0,001	0,434 [-0,203; 1,071]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,40 (0,21) [-1,81; -1,00]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,42 (0,23) [-0,87; 0,02]	0,92 (0,31) [0,31; 1,53] 0,003	0,405 [-0,248; 1,059]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,34 (0,21) [-1,75; -0,93]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	18/18 (100,0)	-0,43 (0,22) [-0,87; 0,01]	0,69 (0,31) [0,09; 1,29] 0,025	0,104 [-0,526; 0,734]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,12 (0,21) [-1,53; -0,71]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,40 (0,23) [-0,85; 0,05]	0,96 (0,31) [0,34; 1,57] 0,002	0,271 [-0,382; 0,924]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-1,36 (0,21) [-1,76; -0,95]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-0,43 (0,23) [-0,88; 0,02]	0,98 (0,31) [0,37; 1,60] 0,002	0,339 [-0,312; 0,990]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,41 (0,21) [-1,82; -1,00]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	18/14 (77,8)	-0,49 (0,24) [-0,96; -0,01]	0,73 (0,32) [0,10; 1,36] 0,024	0,182 [-0,502; 0,866]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,22 (0,21) [-1,63; -0,80]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	18/14 (77,8)	-0,21 (0,25) [-0,70; 0,28]	0,78 (0,33) [0,14; 1,43] 0,018	0,107 [-0,584; 0,798]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,99 (0,21) [-1,41; -0,57]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>Nein</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,38 (0,14) [-0,66; -0,11]	0,26 (0,20) [-0,14; 0,65] 0,203	0,295 [-0,102; 0,692]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,64 (0,15) [-0,92; -0,35]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,65 (0,14) [-0,92; -0,38]	0,05 (0,20) [-0,35; 0,45] 0,803	0,140 [-0,257; 0,537]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,70 (0,15) [-0,99; -0,41]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,59 (0,14) [-0,87; -0,32]	-0,05 (0,20) [-0,44; 0,35] 0,821	0,021 [-0,376; 0,417]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,55 (0,15) [-0,83; -0,26]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,67 (0,14) [-0,94; -0,40]	0,00 (0,20) [-0,39; 0,40] 0,980	0,129 [-0,270; 0,529]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,68 (0,15) [-0,96; -0,39]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,31 (0,14) [-0,58; -0,03]	0,16 (0,20) [-0,24; 0,56] 0,428	0,222 [-0,175; 0,620]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,47 (0,15) [-0,75; -0,18]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,48 (0,14) [-0,76; -0,21]	0,14 (0,20) [-0,26; 0,54] 0,493	0,238 [-0,166; 0,643]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,62 (0,15) [-0,91; -0,33]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,53 (0,14) [-0,81; -0,26]	0,13 (0,20) [-0,27; 0,53] 0,530	0,233 [-0,174; 0,639]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,66 (0,15) [-0,95; -0,37]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W31</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,52 (0,14) [-0,80; -0,25]	0,25 (0,20) [-0,15; 0,65] 0,227	0,246 [-0,156; 0,648]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,77 (0,15) [-1,06; -0,48]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,46 (0,14) [-0,74; -0,19]	0,30 (0,20) [-0,10; 0,70] 0,141	0,317 [-0,084; 0,718]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,76 (0,15) [-1,05; -0,47]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,42 (0,14) [-0,70; -0,15]	0,30 (0,20) [-0,11; 0,70] 0,149	0,300 [-0,108; 0,707]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,72 (0,15) [-1,01; -0,43]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,60 (0,14) [-0,88; -0,33]	-0,01 (0,20) [-0,41; 0,39] 0,956	0,033 [-0,370; 0,435]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,59 (0,15) [-0,88; -0,30]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,65 (0,14) [-0,93; -0,38]	0,04 (0,20) [-0,36; 0,44] 0,852	0,087 [-0,316; 0,490]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,69 (0,15) [-0,98; -0,40]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,50 (0,14) [-0,78; -0,23]	0,19 (0,20) [-0,21; 0,59] 0,364	0,241 [-0,159; 0,641]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,69 (0,15) [-0,98; -0,40]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,53 (0,14) [-0,80; -0,25]	0,12 (0,20) [-0,28; 0,52] 0,561	0,146 [-0,257; 0,549]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,64 (0,15) [-0,94; -0,35]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,61 (0,14) [-0,89; -0,33]	0,06 (0,21) [-0,35; 0,46] 0,787	0,062 [-0,343; 0,467]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,66 (0,15) [-0,95; -0,37]		

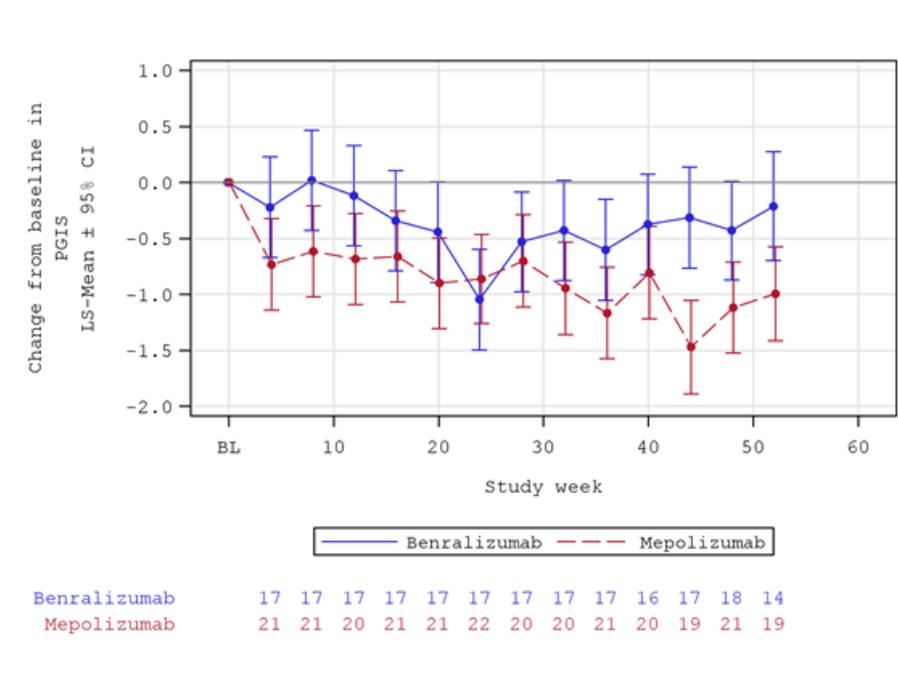
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W39</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,54 (0,14) [-0,82; -0,26]	0,21 (0,21) [-0,19; 0,62] 0,302	0,210 [-0,196; 0,615]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,75 (0,15) [-1,04; -0,46]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,23 (0,14) [-0,50; 0,05]	0,09 (0,21) [-0,31; 0,50] 0,651	0,141 [-0,265; 0,546]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,32 (0,15) [-0,61; -0,03]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	52/48 (92,3)	-0,57 (0,14) [-0,85; -0,29]	0,19 (0,21) [-0,22; 0,59] 0,368	0,193 [-0,217; 0,603]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,75 (0,15) [-1,05; -0,46]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	52/48 (92,3)	-0,58 (0,14) [-0,86; -0,30]	0,20 (0,21) [-0,20; 0,61] 0,324	0,179 [-0,231; 0,589]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,78 (0,15) [-1,07; -0,49]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	52/47 (90,4)	-0,58 (0,14) [-0,86; -0,29]	0,28 (0,21) [-0,13; 0,68] 0,176	0,276 [-0,134; 0,687]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,86 (0,15) [-1,15; -0,56]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,58 (0,14) [-0,86; -0,30]	0,13 (0,21) [-0,27; 0,53] 0,522	0,158 [-0,245; 0,561]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,71 (0,15) [-1,00; -0,42]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,65 (0,14) [-0,93; -0,37]	0,08 (0,21) [-0,32; 0,48] 0,692	0,100 [-0,302; 0,503]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,73 (0,15) [-1,02; -0,44]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	52/48 (92,3)	-0,54 (0,14) [-0,82; -0,26]	0,25 (0,21) [-0,15; 0,65] 0,221	0,229 [-0,176; 0,635]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,79 (0,15) [-1,08; -0,50]		

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

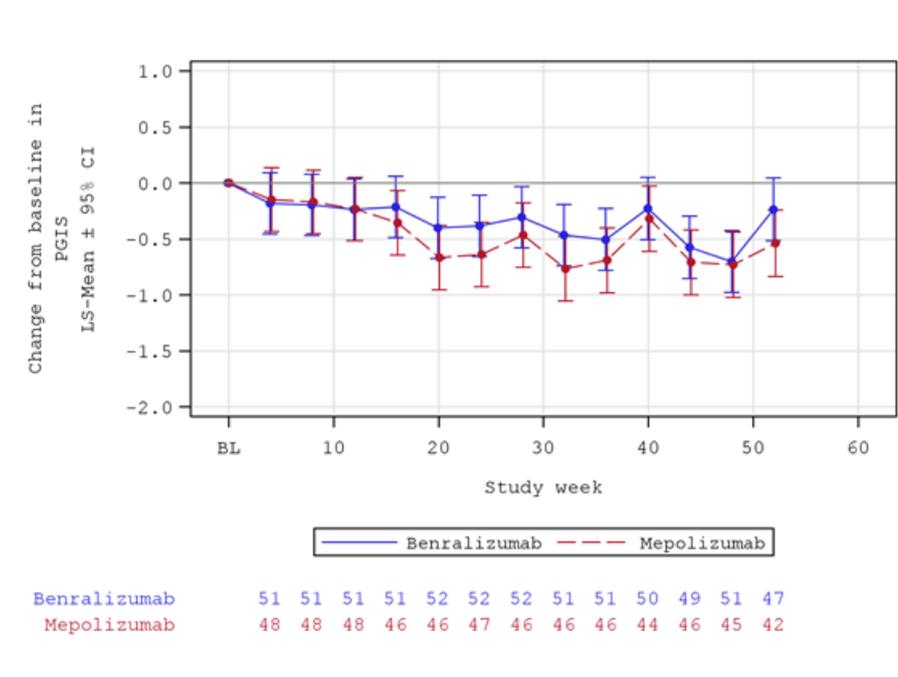
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W47</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-0,55 (0,14) [-0,83; -0,27]	0,30 (0,21) [-0,10; 0,70] 0,142	0,271 [-0,138; 0,680]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,85 (0,15) [-1,15; -0,56]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,43]	0,03 (0,20) [-0,37; 0,43] 0,890	0,103 [-0,298; 0,504]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,73 (0,15) [-1,02; -0,44]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,43]	-0,05 (0,20) [-0,45; 0,35] 0,818	0,083 [-0,320; 0,487]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,65 (0,15) [-0,95; -0,36]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-0,78 (0,14) [-1,05; -0,50]	0,01 (0,21) [-0,39; 0,41] 0,957	0,111 [-0,292; 0,515]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,79 (0,15) [-1,08; -0,50]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-0,64 (0,14) [-0,92; -0,37]	0,22 (0,21) [-0,18; 0,63] 0,280	0,272 [-0,142; 0,687]
Mepolizumab	48/41 (85,4)	-0,87 (0,15) [-1,16; -0,57]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	52/47 (90,4)	-0,24 (0,14) [-0,52; 0,04]	0,30 (0,21) [-0,11; 0,71] 0,147	0,372 [-0,048; 0,792]
Mepolizumab	48/42 (87,5)	-0,54 (0,15) [-0,84; -0,24]		
Lebensqualität				
<i>Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,002^c</i>				
<i>Ja</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	1,26 (2,10) [-2,88; 5,40]	2,20 (2,85) [-3,42; 7,83] 0,440	0,333 [-0,318; 0,984]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,95 (1,92) [-4,73; 2,84]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W40</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-0,95 (2,14) [-5,18; 3,27]	-1,75 (2,87) [-7,42; 3,92] 0,543	0,094 [-0,557; 0,744]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	0,80 (1,91) [-2,97; 4,56]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	18/14 (77,8)	3,82 (2,26) [-0,64; 8,29]	6,30 (2,99) [0,40; 12,21] 0,037	0,905 [0,189; 1,621]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-2,48 (1,94) [-6,31; 1,35]		
<i>Nein</i>				
<i>W28</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-0,46 (1,10) [-2,61; 1,70]	-3,74 (1,60) [-6,88; -0,61] 0,019	-0,414 [-0,815; -0,013]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	3,28 (1,16) [1,00; 5,57]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	1,20 (1,11) [-0,98; 3,38]	-1,82 (1,62) [-4,99; 1,36] 0,261	-0,113 [-0,519; 0,292]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	3,01 (1,18) [0,70; 5,33]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	0,18 (1,11) [-2,00; 2,37]	-4,14 (1,63) [-7,35; -0,94] 0,011	-0,372 [-0,783; 0,040]
Mepolizumab	48/43 (89,6)	4,33 (1,19) [1,99; 6,67]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet. b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



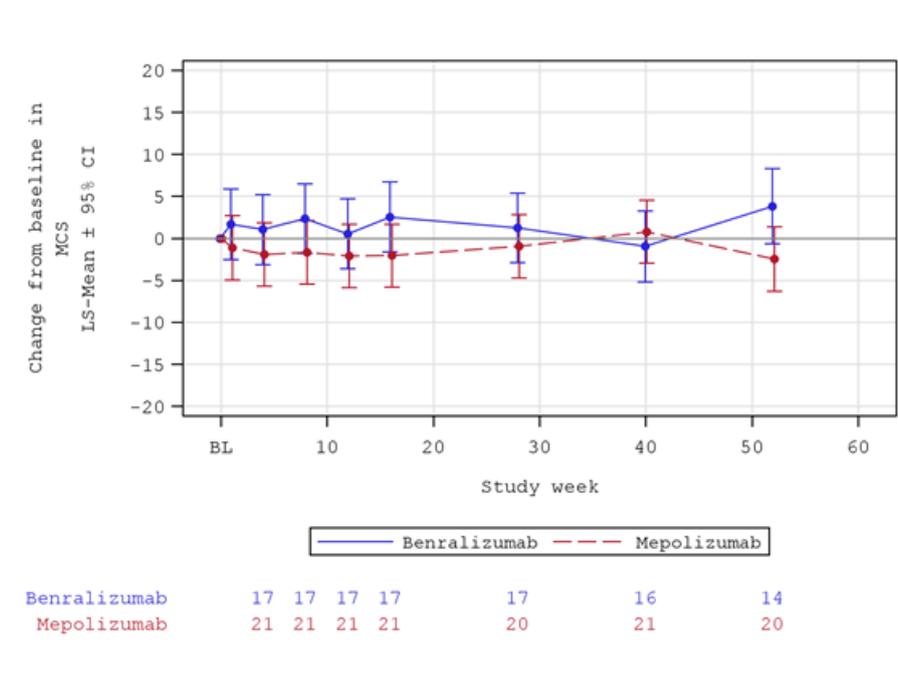
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-34: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Ja



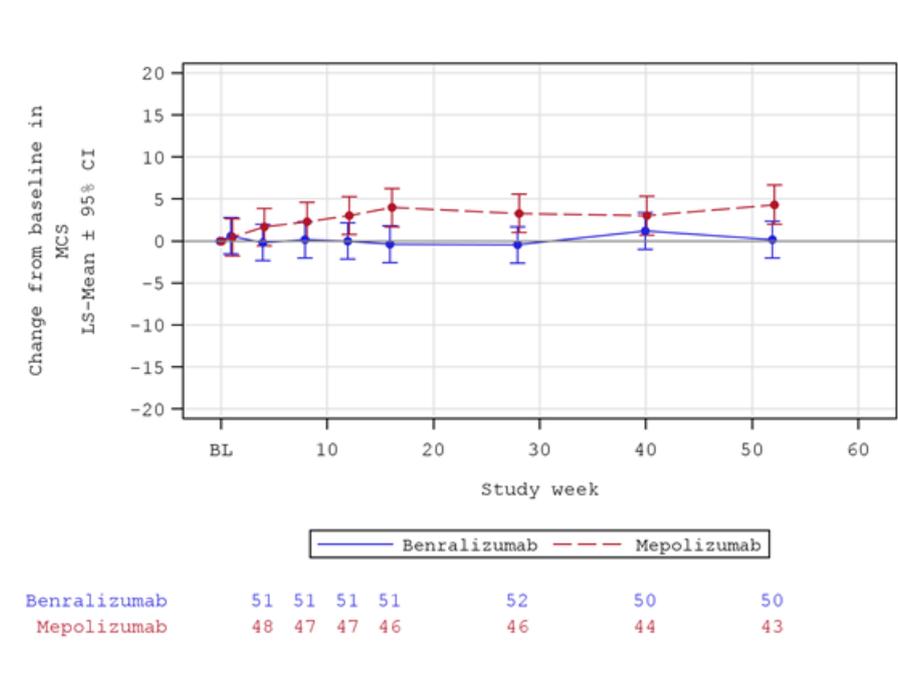
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-35: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Nein



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-36: Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline–Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-37: Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline–Subgruppenkategorie ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening) - Nein

Bei den Endpunkten „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ und „Veränderung des SF-36v2-MCS-Score im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ vor.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥ 15 % ($\Delta \geq 0,9$ Punkte)</i>				
W49-52 – Interaktions-p-Wert = 0,023^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	18/10 (55,6)	3,056 [1,149; 8,125]	5,625 [1,349; 23,449]	37,4 [4,3; 70,5]
Mepolizumab	22/4 (18,2)	0,025		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	52/14 (26,9)	0,808 [0,443; 1,472]	0,737 [0,313; 1,737]	-6,4 [-26,4; 13,6]
Mepolizumab	48/16 (33,3)	0,486		
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF-36v2-MCS-Score um ≥ 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkten)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,010^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	18/6 (33,3)	15,737 ^d [0,946; 261,788]	23,400 ^d [1,215; 450,838]	33,3 [6,5; 60,2]
Mepolizumab	22/0 (0,0)	0,055		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	52/4 (7,7)	0,308 [0,106; 0,889]	0,250 [0,074; 0,839]	-17,3 [-33,5; -1,1]
Mepolizumab	48/12 (25,0)	0,030		

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^b				
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. d: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2×2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 0,9$ Punkte)“ sowie „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SF 36v2-MCS-Score um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 9,6$ Punkten)“ konnten für die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „ANCA (positiver) Status (historisch oder zum Screening)“ vor.

4.3.1.3.2.10 Rezidivierende EGPA

Tabelle 4-107: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Rezidivierende EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,040^c</i>				
<i>Ja</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,50 (0,15) [-0,79; -0,21]	0,20 (0,20) [-0,20; 0,60] 0,319	0,135 [-0,274; 0,545]
Mepolizumab	48/48 (100,0)	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,43]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,67 (0,15) [-0,96; -0,38]	0,16 (0,20) [-0,24; 0,56] 0,431	0,100 [-0,314; 0,513]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,83 (0,14) [-1,11; -0,55]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,55 (0,15) [-0,83; -0,26]	0,17 (0,21) [-0,23; 0,58] 0,398	0,065 [-0,349; 0,478]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,72 (0,14) [-1,00; -0,44]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	45/45 (100,0)	-0,59 (0,15) [-0,88; -0,31]	0,30 (0,21) [-0,10; 0,70] 0,147	0,196 [-0,216; 0,608]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,61]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	45/45 (100,0)	-0,37 (0,15) [-0,66; -0,08]	0,19 (0,20) [-0,21; 0,59] 0,359	0,115 [-0,296; 0,526]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,56 (0,14) [-0,84; -0,28]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,53 (0,15) [-0,82; -0,24]	0,12 (0,21) [-0,29; 0,52] 0,569	0,092 [-0,324; 0,508]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,65 (0,14) [-0,93; -0,37]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,57 (0,15) [-0,86; -0,28]	0,09 (0,21) [-0,32; 0,50] 0,666	0,083 [-0,337; 0,504]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,66 (0,14) [-0,94; -0,37]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,49 (0,15) [-0,78; -0,20]	0,21 (0,21) [-0,19; 0,62] 0,299	0,115 [-0,301; 0,531]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,42]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,31 (0,15) [-0,60; -0,02]	0,47 (0,21) [0,07; 0,88] 0,023	0,359 [-0,060; 0,778]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,78 (0,14) [-1,06; -0,50]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,48 (0,15) [-0,77; -0,19]	0,42 (0,21) [0,01; 0,82] 0,043	0,293 [-0,128; 0,713]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,90 (0,14) [-1,18; -0,62]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,49 (0,15) [-0,78; -0,20]	0,36 (0,21) [-0,04; 0,77] 0,078	0,214 [-0,205; 0,633]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,85 (0,14) [-1,14; -0,57]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,49 (0,15) [-0,78; -0,20]	0,38 (0,21) [-0,02; 0,79] 0,064	0,262 [-0,158; 0,682]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,88 (0,14) [-1,16; -0,59]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,40 (0,15) [-0,69; -0,11]	0,47 (0,21) [0,07; 0,88] 0,022	0,383 [-0,035; 0,800]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,88 (0,14) [-1,16; -0,60]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,47 (0,15) [-0,76; -0,18]	0,39 (0,21) [-0,02; 0,79] 0,061	0,267 [-0,148; 0,683]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,85 (0,14) [-1,14; -0,57]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	45/41 (91,1)	-0,53 (0,15) [-0,82; -0,23]	0,35 (0,21) [-0,06; 0,76] 0,092	0,225 [-0,195; 0,645]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,88 (0,14) [-1,16; -0,60]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,46 (0,15) [-0,75; -0,16]	0,53 (0,21) [0,12; 0,93] 0,011	0,369 [-0,053; 0,791]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,98 (0,14) [-1,27; -0,70]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,14 (0,15) [-0,44; 0,15]	0,42 (0,21) [0,01; 0,82] 0,045	0,280 [-0,143; 0,702]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,56 (0,14) [-0,84; -0,28]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,52 (0,15) [-0,82; -0,23]	0,39 (0,21) [-0,01; 0,80] 0,057	0,271 [-0,149; 0,691]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,92 (0,14) [-1,20; -0,63]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,47 (0,15) [-0,76; -0,18]	0,50 (0,21) [0,09; 0,91] 0,017	0,329 [-0,095; 0,752]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,97 (0,14) [-1,25; -0,69]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	45/40 (88,9)	-0,34 (0,15) [-0,64; -0,04]	0,70 (0,21) [0,29; 1,11] <0,001	0,541 [0,110; 0,973]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-1,04 (0,14) [-1,33; -0,76]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	45/43 (95,6)	-0,31 (0,15) [-0,60; -0,02]	0,56 (0,21) [0,15; 0,97] 0,007	0,481 [0,057; 0,905]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,87 (0,14) [-1,15; -0,59]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,44 (0,15) [-0,73; -0,15]	0,46 (0,21) [0,05; 0,86] 0,026	0,347 [-0,073; 0,766]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,90 (0,14) [-1,18; -0,62]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,35 (0,15) [-0,64; -0,06]	0,63 (0,21) [0,23; 1,04] 0,002	0,474 [0,053; 0,896]
Mepolizumab	48/47 (97,9)	-0,98 (0,14) [-1,26; -0,70]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	45/42 (93,3)	-0,43 (0,15) [-0,72; -0,14]	0,54 (0,21) [0,13; 0,94] 0,010	0,447 [0,019; 0,875]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,97 (0,14) [-1,25; -0,68]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,49 (0,15) [-0,78; -0,20]	0,37 (0,21) [-0,04; 0,77] 0,076	0,265 [-0,150; 0,680]
Mepolizumab	48/46 (95,8)	-0,85 (0,14) [-1,14; -0,57]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,51 (0,15) [-0,80; -0,22]	0,38 (0,21) [-0,02; 0,79] 0,064	0,327 [-0,091; 0,746]
Mepolizumab	48/45 (93,8)	-0,89 (0,14) [-1,18; -0,61]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	45/44 (97,8)	-0,56 (0,15) [-0,85; -0,27]	0,40 (0,21) [-0,00; 0,81] 0,051	0,307 [-0,113; 0,727]
Mepolizumab	48/44 (91,7)	-0,96 (0,14) [-1,25; -0,68]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	45/40 (88,9)	-0,51 (0,15) [-0,80; -0,21]	0,44 (0,21) [0,02; 0,85] 0,038	0,391 [-0,046; 0,828]
Mepolizumab	48/42 (87,5)	-0,94 (0,15) [-1,23; -0,66]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	45/39 (86,7)	-0,16 (0,15) [-0,46; 0,14]	0,47 (0,21) [0,05; 0,89] 0,028	0,411 [-0,032; 0,854]
Mepolizumab	48/41 (85,4)	-0,63 (0,15) [-0,92; -0,34]		

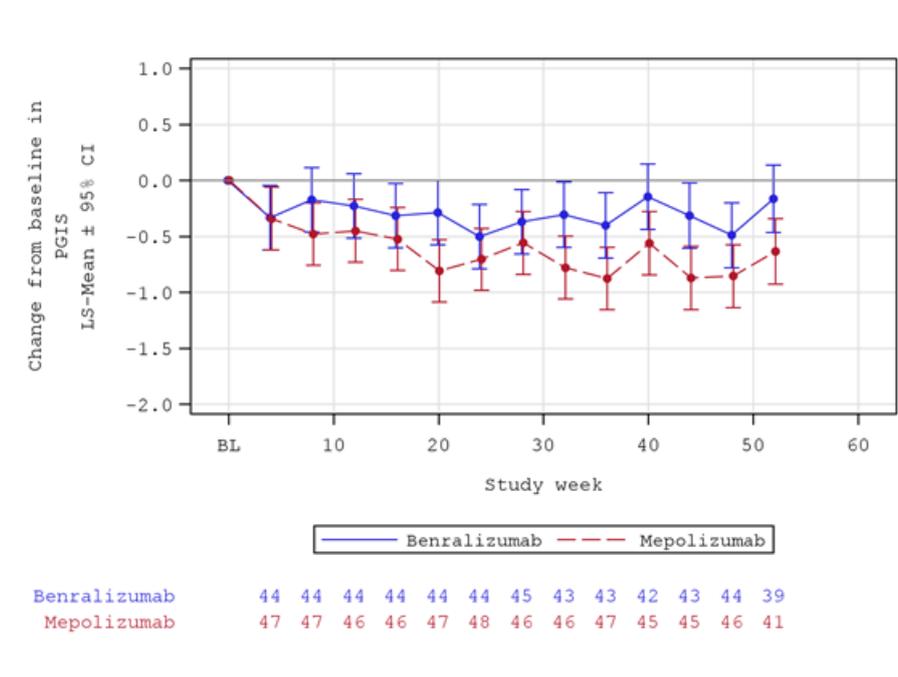
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>Nein</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,69 (0,20) [-1,09; -0,29]	-0,03 (0,30) [-0,62; 0,56] 0,924	-0,044 [-0,624; 0,536]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-0,66 (0,22) [-1,09; -0,23]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,81 (0,20) [-1,21; -0,41]	-0,25 (0,30) [-0,84; 0,34] 0,403	-0,221 [-0,811; 0,369]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,55 (0,22) [-0,99; -0,12]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,97 (0,20) [-1,37; -0,57]	-0,47 (0,30) [-1,06; 0,12] 0,118	-0,354 [-0,939; 0,231]
Mepolizumab	22/21 (95,5)	-0,50 (0,22) [-0,93; -0,06]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,93 (0,20) [-1,33; -0,53]	-0,49 (0,30) [-1,08; 0,11] 0,109	-0,304 [-0,904; 0,296]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,44 (0,23) [-0,88; 0,00]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,39 (0,20) [-0,79; 0,01]	0,02 (0,30) [-0,57; 0,62] 0,936	0,020 [-0,574; 0,613]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,42 (0,22) [-0,86; 0,02]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,73 (0,20) [-1,13; -0,33]	-0,02 (0,30) [-0,62; 0,57] 0,940	-0,029 [-0,626; 0,567]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,70 (0,23) [-1,15; -0,26]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,57 (0,20) [-0,97; -0,17]	0,42 (0,30) [-0,17; 1,01] 0,166	0,331 [-0,261; 0,923]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,99 (0,22) [-1,43; -0,55]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W31</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,64 (0,20) [-1,05; -0,24]	0,42 (0,30) [-0,18; 1,02] 0,168	0,323 [-0,274; 0,920]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,06 (0,22) [-1,50; -0,62]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,77 (0,20) [-1,17; -0,37]	0,09 (0,30) [-0,51; 0,68] 0,774	0,031 [-0,557; 0,619]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,85 (0,23) [-1,30; -0,41]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,69 (0,20) [-1,09; -0,29]	0,02 (0,31) [-0,59; 0,62] 0,960	-0,037 [-0,633; 0,560]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,70 (0,23) [-1,15; -0,25]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,85 (0,20) [-1,25; -0,45]	-0,45 (0,30) [-1,05; 0,14] 0,137	-0,355 [-0,948; 0,238]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,39 (0,23) [-0,84; 0,05]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,97 (0,20) [-1,37; -0,57]	-0,28 (0,31) [-0,88; 0,32] 0,364	-0,234 [-0,824; 0,356]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,69 (0,23) [-1,14; -0,24]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,81 (0,20) [-1,21; -0,41]	-0,12 (0,31) [-0,72; 0,48] 0,696	-0,119 [-0,707; 0,470]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,69 (0,23) [-1,13; -0,24]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,89 (0,21) [-1,30; -0,49]	-0,21 (0,31) [-0,82; 0,39] 0,489	-0,259 [-0,863; 0,346]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,68 (0,23) [-1,13; -0,23]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,77 (0,21) [-1,18; -0,37]	0,11 (0,31) [-0,49; 0,72] 0,716	-0,031 [-0,633; 0,571]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,89 (0,23) [-1,34; -0,43]		

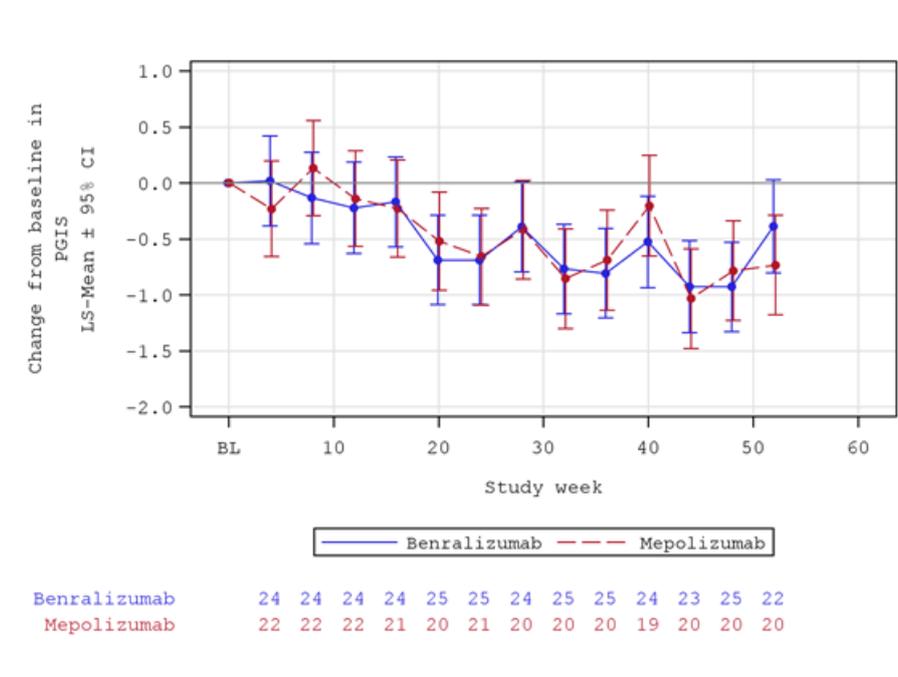
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W39</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,86 (0,21) [-1,26; -0,45]	0,08 (0,31) [-0,53; 0,68] 0,805	-0,014 [-0,607; 0,579]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,93 (0,23) [-1,38; -0,49]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,53 (0,21) [-0,93; -0,12]	-0,32 (0,31) [-0,93; 0,28] 0,297	-0,306 [-0,911; 0,300]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,20 (0,23) [-0,65; 0,25]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,86 (0,21) [-1,27; -0,44]	-0,01 (0,31) [-0,62; 0,60] 0,984	-0,090 [-0,698; 0,518]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,85 (0,23) [-1,30; -0,40]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,80 (0,21) [-1,21; -0,38]	0,04 (0,31) [-0,57; 0,65] 0,902	-0,057 [-0,656; 0,543]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,83 (0,23) [-1,28; -0,39]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,82 (0,21) [-1,23; -0,41]	-0,09 (0,31) [-0,69; 0,52] 0,780	-0,173 [-0,774; 0,427]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,73 (0,23) [-1,18; -0,29]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,93 (0,21) [-1,34; -0,52]	0,11 (0,31) [-0,50; 0,71] 0,732	-0,034 [-0,633; 0,566]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,03 (0,23) [-1,48; -0,59]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,94 (0,21) [-1,35; -0,53]	-0,01 (0,31) [-0,61; 0,60] 0,981	-0,072 [-0,665; 0,522]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,93 (0,23) [-1,38; -0,49]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,81 (0,21) [-1,22; -0,41]	0,12 (0,31) [-0,48; 0,72] 0,695	0,017 [-0,576; 0,611]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,93 (0,23) [-1,38; -0,49]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W47</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,72 (0,21) [-1,13; -0,32]	0,31 (0,31) [-0,29; 0,91] 0,316	0,136 [-0,458; 0,731]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-1,03 (0,23) [-1,48; -0,59]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	25/25 (100,0)	-0,93 (0,20) [-1,33; -0,53]	-0,14 (0,31) [-0,74; 0,45] 0,636	-0,114 [-0,702; 0,474]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,78 (0,23) [-1,23; -0,34]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	25/23 (92,0)	-0,87 (0,21) [-1,28; -0,46]	-0,09 (0,31) [-0,69; 0,52] 0,778	-0,110 [-0,710; 0,489]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,78 (0,23) [-1,23; -0,34]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,98 (0,21) [-1,38; -0,57]	0,01 (0,31) [-0,60; 0,61] 0,986	-0,006 [-0,599; 0,587]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,98 (0,23) [-1,43; -0,54]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	25/24 (96,0)	-0,81 (0,21) [-1,22; -0,41]	0,18 (0,31) [-0,43; 0,78] 0,567	0,101 [-0,501; 0,704]
Mepolizumab	22/19 (86,4)	-0,99 (0,23) [-1,44; -0,54]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	25/22 (88,0)	-0,39 (0,21) [-0,80; 0,03]	0,34 (0,31) [-0,27; 0,95] 0,268	0,211 [-0,396; 0,819]
Mepolizumab	22/20 (90,9)	-0,73 (0,23) [-1,18; -0,29]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-38: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Reizdividierende EGPA - Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-39: Veränderung des PGI-S zur Baseline – Subgruppenkategorie Reizdividierende EGPA - Nein

Für den Endpunkt „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „rezidivierende EGPA“ beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „rezidivierende EGPA“ vor.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Rezidivierende EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
		p-Wert ^b		
Morbidität				
<i>Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % ($\Delta \geq 16,5$ Punkte)</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,022^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	45/6 (13,3)	0,640 [0,253; 1,617]	0,585 [0,193; 1,767]	-7,5 [-24,8; 9,8]
Mepolizumab	48/10 (20,8)	0,345		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	25/12 (48,0)	3,520 [1,139; 10,875]	5,846 [1,373; 24,887]	34,4 [5,8; 62,9]
Mepolizumab	22/3 (13,6)	0,029		
N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis				
a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet.				
b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt.				
c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % ($\Delta \geq 16,5$ Punkte)“ konnten für die Subgruppe „rezidivierende EGPA“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „rezidivierende EGPA“ vor.

4.3.1.3.2.11 Therapierefraktäre EGPA

Tabelle 4-109: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,004^c</i>				
<i>Ja</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	42/42 (100,0)	-0,68 (0,15) [-0,98; -0,37]	-0,07 (0,22) [-0,50; 0,36] 0,734	-0,134 [-0,565; 0,297]
Mepolizumab	42/41 (97,6)	-0,60 (0,16) [-0,91; -0,30]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	42/42 (100,0)	-0,77 (0,15) [-1,07; -0,47]	-0,18 (0,22) [-0,62; 0,25] 0,403	-0,247 [-0,684; 0,191]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,59 (0,16) [-0,90; -0,28]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	42/42 (100,0)	-0,77 (0,15) [-1,07; -0,47]	-0,27 (0,22) [-0,71; 0,16] 0,212	-0,286 [-0,722; 0,149]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,50 (0,16) [-0,81; -0,19]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	42/42 (100,0)	-0,82 (0,15) [-1,12; -0,52]	-0,28 (0,22) [-0,72; 0,15] 0,205	-0,256 [-0,696; 0,185]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,54 (0,16) [-0,85; -0,23]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,41 (0,15) [-0,71; -0,10]	-0,05 (0,22) [-0,48; 0,39] 0,838	-0,107 [-0,545; 0,332]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,36 (0,16) [-0,67; -0,05]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,78 (0,16) [-1,09; -0,48]	-0,27 (0,22) [-0,71; 0,16] 0,221	-0,271 [-0,715; 0,172]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,51 (0,16) [-0,82; -0,20]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W30</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,65 (0,16) [-0,95; -0,34]	-0,01 (0,22) [-0,45; 0,43] 0,966	0,007 [-0,437; 0,451]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,64 (0,16) [-0,95; -0,33]		
<i>W31</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,56 (0,16) [-0,87; -0,25]	0,19 (0,22) [-0,24; 0,63] 0,385	0,080 [-0,358; 0,519]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,75 (0,16) [-1,06; -0,45]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,59 (0,16) [-0,89; -0,28]	0,17 (0,22) [-0,27; 0,61] 0,446	0,045 [-0,393; 0,484]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,76 (0,16) [-1,07; -0,45]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,69 (0,16) [-1,00; -0,38]	0,16 (0,22) [-0,28; 0,60] 0,476	0,034 [-0,407; 0,475]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,85 (0,16) [-1,16; -0,54]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,71 (0,16) [-1,02; -0,40]	-0,16 (0,22) [-0,60; 0,28] 0,473	-0,223 [-0,666; 0,219]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,55 (0,16) [-0,86; -0,24]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,83 (0,16) [-1,13; -0,52]	-0,06 (0,22) [-0,50; 0,37] 0,772	-0,138 [-0,577; 0,300]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,76 (0,16) [-1,07; -0,45]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,66 (0,16) [-0,97; -0,36]	0,02 (0,22) [-0,41; 0,46] 0,924	-0,070 [-0,506; 0,366]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,68 (0,16) [-0,99; -0,37]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,84 (0,16) [-1,15; -0,53]	-0,18 (0,22) [-0,62; 0,25] 0,411	-0,268 [-0,711; 0,175]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,66 (0,16) [-0,97; -0,34]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W38</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,69 (0,16) [-1,00; -0,38]	0,11 (0,22) [-0,32; 0,55] 0,608	-0,044 [-0,486; 0,397]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,81 (0,16) [-1,12; -0,49]		
<i>W39</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,71 (0,16) [-1,02; -0,40]	0,20 (0,22) [-0,24; 0,64] 0,380	0,025 [-0,416; 0,466]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,91 (0,16) [-1,22; -0,60]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	42/38 (90,5)	-0,41 (0,16) [-0,73; -0,10]	-0,00 (0,23) [-0,45; 0,44] 0,984	-0,138 [-0,589; 0,312]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,41 (0,16) [-0,72; -0,10]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	42/38 (90,5)	-0,90 (0,16) [-1,22; -0,59]	-0,04 (0,23) [-0,48; 0,40] 0,853	-0,169 [-0,617; 0,278]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,86 (0,16) [-1,17; -0,55]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,73 (0,16) [-1,04; -0,41]	0,19 (0,23) [-0,25; 0,63] 0,404	0,022 [-0,422; 0,466]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,92 (0,16) [-1,23; -0,60]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	42/36 (85,7)	-0,67 (0,16) [-0,99; -0,36]	0,22 (0,23) [-0,22; 0,67] 0,325	0,013 [-0,440; 0,466]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,90 (0,16) [-1,21; -0,59]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,78 (0,16) [-1,09; -0,47]	0,15 (0,23) [-0,29; 0,59] 0,503	-0,002 [-0,449; 0,445]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,93 (0,16) [-1,24; -0,62]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,79 (0,16) [-1,10; -0,48]	0,09 (0,22) [-0,35; 0,53] 0,688	-0,039 [-0,477; 0,400]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,88 (0,16) [-1,19; -0,57]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
<i>W46</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,66 (0,16) [-0,97; -0,35]	0,19 (0,22) [-0,25; 0,63] 0,391	0,044 [-0,397; 0,486]
Mepolizumab	42/40 (95,2)	-0,85 (0,16) [-1,16; -0,54]		
<i>W47</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,65 (0,16) [-0,96; -0,34]	0,27 (0,23) [-0,17; 0,71] 0,229	0,074 [-0,376; 0,524]
Mepolizumab	42/37 (88,1)	-0,92 (0,16) [-1,23; -0,61]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	42/41 (97,6)	-0,78 (0,16) [-1,09; -0,48]	-0,13 (0,22) [-0,57; 0,30] 0,549	-0,183 [-0,623; 0,256]
Mepolizumab	42/39 (92,9)	-0,65 (0,16) [-0,96; -0,34]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	42/39 (92,9)	-0,80 (0,16) [-1,11; -0,49]	-0,05 (0,22) [-0,49; 0,39] 0,826	-0,105 [-0,552; 0,342]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	-0,75 (0,16) [-1,06; -0,44]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	42/40 (95,2)	-0,86 (0,16) [-1,17; -0,55]	0,02 (0,23) [-0,42; 0,46] 0,934	-0,048 [-0,495; 0,399]
Mepolizumab	42/37 (88,1)	-0,88 (0,16) [-1,20; -0,57]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	42/38 (90,5)	-0,79 (0,16) [-1,10; -0,48]	0,08 (0,23) [-0,37; 0,52] 0,741	0,034 [-0,425; 0,493]
Mepolizumab	42/35 (83,3)	-0,87 (0,16) [-1,18; -0,55]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	42/35 (83,3)	-0,37 (0,16) [-0,69; -0,04]	0,27 (0,23) [-0,18; 0,72] 0,237	0,102 [-0,361; 0,564]
Mepolizumab	42/37 (88,1)	-0,64 (0,16) [-0,96; -0,32]		

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

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>Nein</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,40 (0,19) [-0,77; -0,03]	0,43 (0,26) [-0,09; 0,94] 0,102	0,418 [-0,116; 0,953]
Mepolizumab	28/28 (100,0)	-0,83 (0,18) [-1,19; -0,47]		
<i>W25</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,64 (0,19) [-1,00; -0,27]	0,35 (0,26) [-0,17; 0,87] 0,182	0,384 [-0,154; 0,923]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,99 (0,19) [-1,35; -0,62]		
<i>W26</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,58 (0,19) [-0,95; -0,22]	0,30 (0,26) [-0,21; 0,82] 0,250	0,242 [-0,294; 0,777]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,89 (0,19) [-1,25; -0,52]		
<i>W27</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,55 (0,18) [-0,91; -0,19]	0,53 (0,26) [0,02; 1,05] 0,043	0,475 [-0,061; 1,011]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,08 (0,19) [-1,45; -0,71]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,33 (0,18) [-0,70; 0,03]	0,42 (0,26) [-0,10; 0,93] 0,112	0,361 [-0,172; 0,894]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,75 (0,19) [-1,12; -0,38]		
<i>W29</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,33 (0,19) [-0,69; 0,03]	0,57 (0,26) [0,06; 1,09] 0,030	0,503 [-0,039; 1,045]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,90 (0,19) [-1,27; -0,54]		
<i>W30</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,44 (0,18) [-0,80; -0,08]	0,50 (0,26) [-0,01; 1,02] 0,056	0,387 [-0,151; 0,926]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,32; -0,57]		

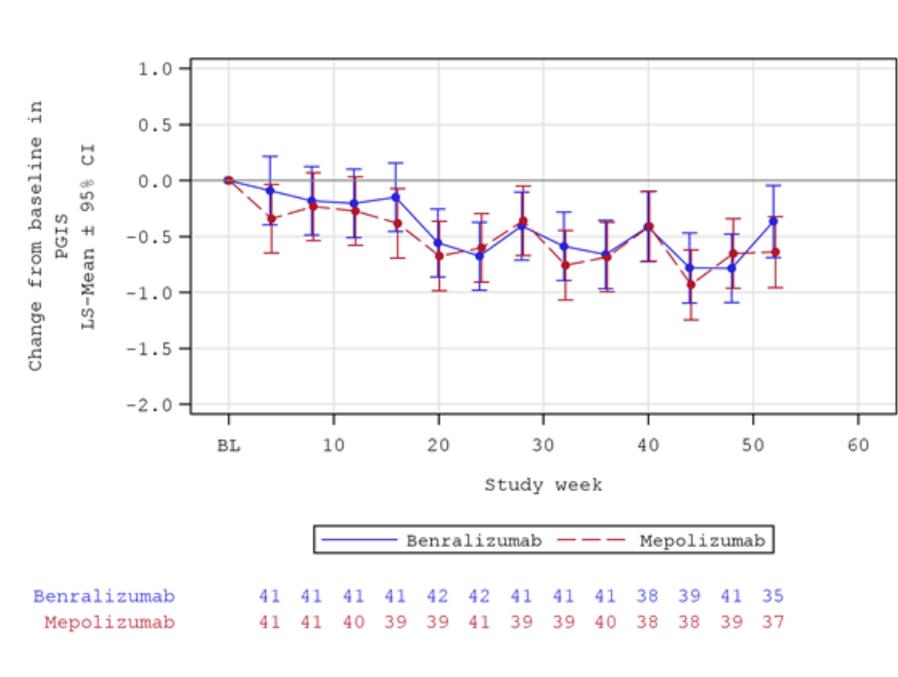
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W31</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,52 (0,19) [-0,88; -0,16]	0,39 (0,26) [-0,13; 0,91] 0,142	0,323 [-0,219; 0,865]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,91 (0,19) [-1,28; -0,54]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,30 (0,19) [-0,67; 0,06]	0,57 (0,26) [0,05; 1,09] 0,032	0,528 [-0,014; 1,071]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,87 (0,19) [-1,24; -0,51]		
<i>W33</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,35 (0,19) [-0,72; 0,01]	0,48 (0,26) [-0,04; 1,00] 0,068	0,404 [-0,140; 0,948]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,83 (0,19) [-1,21; -0,46]		
<i>W34</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,48 (0,19) [-0,84; -0,12]	0,47 (0,26) [-0,05; 0,99] 0,076	0,338 [-0,199; 0,876]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,95 (0,19) [-1,32; -0,58]		
<i>W35</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,43 (0,19) [-0,79; -0,06]	0,48 (0,26) [-0,04; 1,00] 0,068	0,403 [-0,141; 0,947]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,91 (0,19) [-1,28; -0,54]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,38 (0,19) [-0,75; -0,01]	0,65 (0,26) [0,13; 1,16] 0,015	0,611 [0,065; 1,157]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,03 (0,19) [-1,39; -0,66]		
<i>W37</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,30 (0,19) [-0,67; 0,07]	0,73 (0,26) [0,21; 1,25] 0,006	0,619 [0,073; 1,165]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,03 (0,19) [-1,39; -0,66]		
<i>W38</i>				
Benralizumab	28/25 (89,3)	-0,51 (0,19) [-0,88; -0,14]	0,48 (0,27) [-0,04; 1,00] 0,072	0,399 [-0,150; 0,949]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,99 (0,19) [-1,36; -0,62]		

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

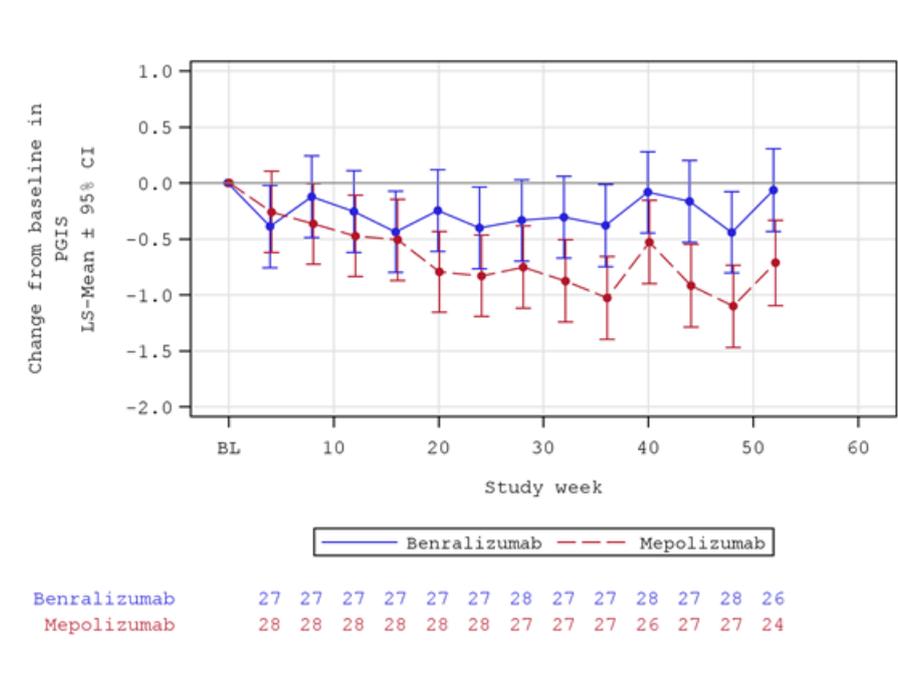
Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W39</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,44 (0,19) [-0,80; -0,08]	0,63 (0,27) [0,11; 1,15] 0,018	0,533 [-0,015; 1,081]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,07 (0,19) [-1,44; -0,69]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,08 (0,18) [-0,45; 0,28]	0,44 (0,26) [-0,08; 0,96] 0,094	0,354 [-0,184; 0,892]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,53 (0,19) [-0,90; -0,16]		
<i>W41</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,27 (0,19) [-0,63; 0,10]	0,68 (0,27) [0,16; 1,21] 0,010	0,565 [0,016; 1,114]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,32; -0,58]		
<i>W42</i>				
Benralizumab	28/26 (92,9)	-0,38 (0,19) [-0,75; -0,02]	0,57 (0,27) [0,04; 1,09] 0,033	0,431 [-0,119; 0,981]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-0,95 (0,19) [-1,32; -0,58]		
<i>W43</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,27 (0,19) [-0,64; 0,10]	0,76 (0,26) [0,24; 1,28] 0,004	0,643 [0,095; 1,190]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,03 (0,19) [-1,40; -0,66]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,16 (0,19) [-0,53; 0,20]	0,75 (0,26) [0,23; 1,27] 0,005	0,732 [0,181; 1,282]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,92 (0,19) [-1,28; -0,55]		
<i>W45</i>				
Benralizumab	28/26 (92,9)	-0,36 (0,19) [-0,73; 0,00]	0,59 (0,26) [0,07; 1,11] 0,027	0,547 [-0,002; 1,096]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-0,95 (0,19) [-1,32; -0,58]		
<i>W46</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,30 (0,19) [-0,66; 0,07]	0,84 (0,26) [0,32; 1,36] 0,001	0,651 [0,104; 1,199]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,14 (0,19) [-1,51; -0,77]		

Endpunkt Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W47</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	-0,37 (0,19) [-0,73; -0,00]	0,73 (0,26) [0,22; 1,25] 0,006	0,682 [0,133; 1,230]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,10 (0,19) [-1,47; -0,73]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,44 (0,18) [-0,80; -0,08]	0,66 (0,26) [0,14; 1,18] 0,012	0,579 [0,040; 1,119]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,10 (0,19) [-1,47; -0,73]		
<i>W49</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,41 (0,18) [-0,77; -0,04]	0,62 (0,26) [0,11; 1,14] 0,018	0,554 [0,015; 1,093]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,03 (0,19) [-1,40; -0,66]		
<i>W50</i>				
Benralizumab	28/28 (100,0)	-0,48 (0,18) [-0,84; -0,11]	0,62 (0,26) [0,11; 1,14] 0,018	0,541 [0,003; 1,080]
Mepolizumab	28/27 (96,4)	-1,10 (0,19) [-1,47; -0,73]		
<i>W51</i>				
Benralizumab	28/26 (92,9)	-0,36 (0,19) [-0,73; 0,00]	0,73 (0,27) [0,21; 1,26] 0,006	0,619 [0,062; 1,175]
Mepolizumab	28/26 (92,9)	-1,10 (0,19) [-1,47; -0,73]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	28/26 (92,9)	-0,06 (0,19) [-0,43; 0,31]	0,65 (0,27) [0,12; 1,18] 0,016	0,674 [0,103; 1,244]
Mepolizumab	28/24 (85,7)	-0,71 (0,19) [-1,09; -0,33]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges'g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-40: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Therapierefraktäre EGPA - Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-41: Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie Therapierefraktäre EGPA - Nein

Für den Endpunkt „Veränderung des PGI-S im Vergleich zur Baseline“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „therapierefraktäre EGPA“ beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „therapierefraktäre EGPA“ vor.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „Therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>-Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</i>				
<i>-Krankheitsaktivität anhand BVAS: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,020^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	42/35 (83,3)	0,921 [0,779; 1,089]	0,526 [0,142; 1,954]	-7,1 [-23,9; 9,6]
Mepolizumab	42/38 (90,5)	0,335		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	28/27 (96,4)	1,286 [1,026; 1,611]	9,000 [1,026; 78,943]	21,4 [0,4; 42,4]
Mepolizumab	28/21 (75,0)	0,029		
Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % ($\Delta \geq 16,5$ Punkte)				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,010^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	42/16 (38,1)	2,667 [1,157; 6,147]	3,692 [1,273; 10,714]	23,8 [3,3; 44,3]
Mepolizumab	42/6 (14,3)	0,021		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	28/2 (7,1)	0,286 [0,065; 1,257]	0,231 [0,043; 1,230]	-17,9 [-40,1; 4,4]
Mepolizumab	28/7 (25,0)	0,097		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zu den Endpunkten „Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0“ sowie „Anteil Patient:innen mit Verbesserung des SNOT 22-Gesamtscore um mind. 15 % ($\triangleq \geq 16,5$ Punkte)“ konnten für die Subgruppe „therapierefraktäre EGPA“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „therapierefraktäre EGPA“ vor.

4.3.1.3.2.12 Rezidivierende und terapierefraktäre EGPA

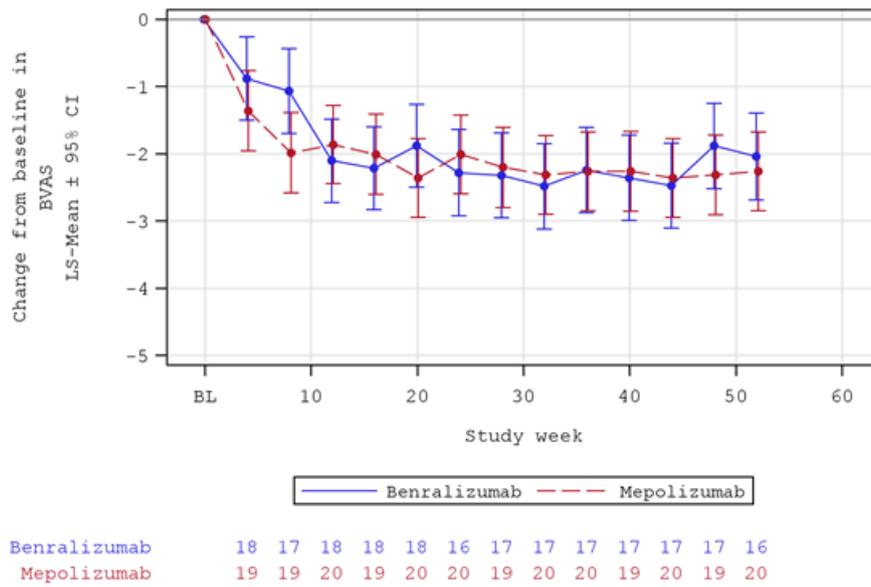
Tabelle 4-111: Ergebnisse der kontinuierlichen Analysen für die Subgruppe „Rezidivierende und terapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Analyse Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Morbidität				
<i>Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Interaktions-p-Wert = 0,038</i>				
<i>Ja</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-2,28 (0,33) [-2,92; -1,64]	-0,27 (0,44) [-1,14; 0,60] 0,543	-0,327 [-0,989; 0,334]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	-2,01 (0,30) [-2,59; -1,42]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,32 (0,32) [-2,95; -1,69]	-0,12 (0,44) [-0,99; 0,75] 0,788	-0,361 [-1,021; 0,298]
Mepolizumab	20/19 (95,0)	-2,20 (0,30) [-2,80; -1,61]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,48 (0,32) [-3,12; -1,85]	-0,17 (0,44) [-1,04; 0,69] 0,693	-0,427 [-1,080; 0,227]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	-2,31 (0,30) [-2,89; -1,72]		
<i>W36</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,24 (0,32) [-2,88; -1,61]	0,02 (0,44) [-0,85; 0,88] 0,966	-0,352 [-1,004; 0,300]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	-2,26 (0,30) [-2,84; -1,67]		

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

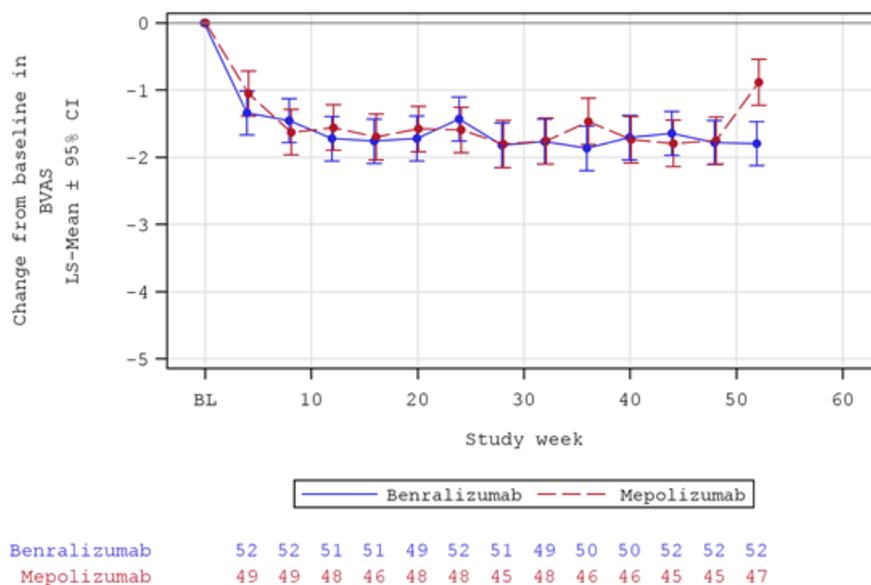
Analyse Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W40</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,36 (0,32) [-2,99; -1,72]	-0,10 (0,44) [-0,97; 0,77] 0,826	-0,417 [-1,078; 0,244]
Mepolizumab	20/19 (95,0)	-2,26 (0,30) [-2,85; -1,66]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-2,47 (0,32) [-3,11; -1,84]	-0,11 (0,44) [-0,98; 0,75] 0,799	-0,431 [-1,085; 0,223]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	-2,36 (0,30) [-2,94; -1,77]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	18/17 (94,4)	-1,88 (0,32) [-2,52; -1,25]	0,43 (0,44) [-0,44; 1,30] 0,332	-0,193 [-0,849; 0,462]
Mepolizumab	20/19 (95,0)	-2,31 (0,30) [-2,91; -1,72]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	-2,04 (0,33) [-2,69; -1,39]	0,22 (0,44) [-0,65; 1,10] 0,620	-0,192 [-0,851; 0,467]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	-2,26 (0,30) [-2,84; -1,67]		
<i>Nein</i>				
<i>W24</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-1,43 (0,17) [-1,76; -1,11]	0,16 (0,24) [-0,31; 0,63] 0,504	0,090 [-0,303; 0,482]
Mepolizumab	50/48 (96,0)	-1,59 (0,17) [-1,93; -1,25]		
<i>W28</i>				
Benralizumab	52/51 (98,1)	-1,82 (0,17) [-2,15; -1,49]	-0,02 (0,24) [-0,50; 0,46] 0,945	0,059 [-0,342; 0,460]
Mepolizumab	50/45 (90,0)	-1,80 (0,18) [-2,15; -1,45]		
<i>W32</i>				
Benralizumab	52/49 (94,2)	-1,77 (0,17) [-2,10; -1,43]	-0,01 (0,24) [-0,49; 0,47] 0,970	0,043 [-0,355; 0,441]
Mepolizumab	50/48 (96,0)	-1,76 (0,17) [-2,10; -1,42]		

Analyse Kategorie Zeitpunkt Studienarm	N/n (%)	LS-MW (SE) [95 %-KI]	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
<i>W36</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,87 (0,17) [-2,20; -1,54]	-0,40 (0,24) [-0,88; 0,08] 0,100	-0,100 [-0,501; 0,301]
Mepolizumab	50/46 (92,0)	-1,46 (0,18) [-1,81; -1,12]		
<i>W40</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	-1,71 (0,17) [-2,04; -1,37]	0,03 (0,24) [-0,45; 0,51] 0,904	0,082 [-0,319; 0,482]
Mepolizumab	50/46 (92,0)	-1,74 (0,18) [-2,08; -1,39]		
<i>W44</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-1,64 (0,17) [-1,97; -1,32]	0,15 (0,24) [-0,33; 0,63] 0,547	0,085 [-0,314; 0,484]
Mepolizumab	50/45 (90,0)	-1,79 (0,18) [-2,14; -1,44]		
<i>W48</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-1,78 (0,17) [-2,11; -1,45]	-0,03 (0,24) [-0,51; 0,45] 0,906	0,054 [-0,345; 0,453]
Mepolizumab	50/45 (90,0)	-1,75 (0,18) [-2,10; -1,40]		
<i>W52</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	-1,80 (0,17) [-2,12; -1,47]	-0,91 (0,24) [-1,39; -0,44] <0,001	-0,184 [-0,579; 0,212]
Mepolizumab	50/47 (94,0)	-0,88 (0,18) [-1,23; -0,54]		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse ermittelt. Dabei werden Behandlungsarm, Visite, Interaktion: Visite und Behandlungsarm sowie der Baseline-Wert als Kovariate verwendet.</p> <p>b: Hedges' g wird als standardisierte Mittelwertdifferenz unter Verwendung einer gepoolten Standardabweichung berechnet.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wird die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-42: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie rezidivierende und therapierefraktäre EGPA - Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)

Abbildung 4-43: Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline – Subgruppenkategorie rezidivierende und therapierefraktäre EGPA - Nein

Für den Endpunkt „Veränderung des BVAS im Vergleich zur Baseline“ konnten für die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ unterschiedliche Effektrichtungen beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ vor.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Responderanalysen für die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MANDARA

Endpunkt Kategorie Studienarm	N/n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^a
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^b				
Morbidität				
<i>Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</i> <i>Krankheitsaktivität anhand BVAS: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0</i>				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,005^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	18/12 (66,7)	0,702 [0,499; 0,988]	0,105 [0,011; 0,986]	-28,3 [-57,4; 0,7]
Mepolizumab	20/19 (95,0)	0,042		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	52/50 (96,2)	1,202 [1,036; 1,395]	6,250 [1,295; 30,164]	16,2 [1,9; 30,4]
Mepolizumab	50/40 (80,0)	0,015		
Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 % ($\Delta \geq 9,6$ Punkte) oder mehr				
W52 – Interaktions-p-Wert = 0,048^c				
<i>Ja</i>				
Benralizumab	18/16 (88,9)	0,889 [0,755; 1,047]	0,161 ^d [0,007; 3,590]	-11,1 [-30,9; 8,7]
Mepolizumab	20/20 (100,0)	0,158		
<i>Nein</i>				
Benralizumab	52/52 (100,0)	1,064 [0,992; 1,141]	7,737 ^d [0,389; 153,709]	6,0 [-2,5; 14,5]
Mepolizumab	50/47 (94,0)	0,083		
<p>N: Anzahl Patient:innen im FAS; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige Wald-KI berechnet. Für die ARR wurden KI nach Newcombe berechnet. b: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Wald-Tests ermittelt. c: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Cochran's Q-Tests ermittelt. d: Modifizierter Schätzer und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der 2x2-Tabelle. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)</p>				

Bei den Responderanalysen zum Endpunkt „Einzelkomponente der Remission: Anteil Patient:innen mit BVAS = 0 / Anteil Patient:innen mit BVAS = 0" sowie „Anteil Patient:innen ohne Verschlechterung des VDI von 15 %“ konnten unterschiedliche Effektrichtungen für die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ beobachtet werden. Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation dieser Subgruppe ist dabei nicht konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Es liegt daher keine Fazit-relevante Modifikation des Behandlungseffekts durch die Subgruppe „rezidivierende und therapierefraktäre EGPA“ vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-113: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen - MANDARA

MANDARA (NCT04157348)
Studiendokumente <ul style="list-style-type: none"> • CSP (15) • SAP (47) • CSR (9, 61, 62) • Zusatzanalysen: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> • Wechsler 2024 (65)
Registereinträge <ul style="list-style-type: none"> • clinicaltrials.gov (63) • clinicaltrialsregister.eu (64)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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 Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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.

Tabelle 4-114: 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-118: 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 Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-120: 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.

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-123: 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.

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie MANDARA erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Studienteilnehmer:innen und Prüfarzt/ Prüffärztin sowie Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte, in die Beurteilung ein. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in den Publikationen zur MANDARA-Studie verglichen. Um weitere Verzerrungen zu identifizieren, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und Behandlungen) bewertet (Anhang 4-F). Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorhanden waren.

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber:innen, Analyse der Daten (Intention-to-treat-(ITT)-Prinzip), Berichterstattung und zu weiteren potenziell verzerrenden Punkten berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorliegen.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer:innen, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll der Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte den in der Verfahrensordnung (VerfO) vorgegebenen Nutzendimensionen (*Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.2.5.2). Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5).

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie (MANDARA) herangezogen. Diese Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA über eine 52-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und bildet damit die Grundlage für einen direkten Vergleich gegen die vom G-BA definierte zVT Mepolizumab.

Für die Analyse der Studie MANDARA wurde das Full Analysis Set (FAS) herangezogen. Das FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen die Patient:innen des FAS den in der deutschen Versorgungsrealität für eine Therapie mit Benralizumab infrage kommenden Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation. Das FAS entspricht in der MANDARA-Studie der Sicherheitspopulation, d. h. Patient:innen, die dosiert wurden.

Die zur Bewertung herangezogene klinische Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll (CSP), Studienbericht (CSR), Statistischen Analyseplan (SAP), Registerbericht und die Publikation) wurden als Bewertungsbasis zugrunde gelegt. Die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden im Dossier dargestellt.

Evidenzstufe

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer anschließenden OLE-Phase der Evidenzstufe 1b.

Studienqualität

Die Methodik entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Die Zusammensetzung der Patientenpopulation in den Studien stimmt in Hinblick auf die Patientencharakteristika, wie z. B. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, mit der Zielpopulation in Deutschland überein (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte als niedrig eingestuft. Somit ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Dokumentation von Todesfällen für die Nutzendimension Mortalität wurde im Rahmen der Unerwünschten Ereignisse (UE) festgehalten.

Es wurden nur patientenrelevante Endpunkte für die Operationalisierung der Nutzendimensionen verwendet. Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte sind validiert. Zudem lassen die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte klinisch relevante Aussagen zu (Abschnitt 4.2.5.2).

Fazit

Die Studie MANDARA ist geeignet Hinweis zum Zusatznutzen von Benralizumab abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die rezidivierende oder refraktäre EGPA stellt durch ihren systemischen Krankheitscharakter und die damit verbundene Krankheitslast eine bedeutende Einschränkung für die betroffenen Patient:innen dar. Die systemischen Manifestationen, verursacht durch eosinophile Entzündungen und/oder Vaskulitis, können mehrere Organe betreffen und von schwerwiegendem bis lebensbedrohendem Ausmaß sein. Hauptsächlich sind die Atemwege (Lunge und Hals-Nasen-Ohrenbeteiligung), das periphere Nervensystem, das Herz, die Nieren und der Gastrointestinaltrakt betroffen (5). Neben der Krankheitslast ergibt sich der therapeutische Bedarf aus der unzureichenden Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien und den auftretenden Toxizitäten unter Langzeitbehandlung mit oralen Glukokortikoiden (OCS), welche eine konstante Säule der EGPA-Behandlung darstellt. Die häufig über einen langen Zeitraum notwendige hohe Dosierung ist mit einem erhöhten Risiko OCS-bedingter Nebenwirkungen verbunden (6).

Das zentrale therapeutische Ziel der Behandlung rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen ist demnach, bei guter Verträglichkeit, die Krankheitsaktivität zu reduzieren und gleichzeitig, wenn möglich die OCS-Gabe zu verringern.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Die für diese Dimensionen erhobenen relevanten Endpunkte und deren Ergebnisse mit dem dazu abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-125 dargestellt.

Als Zusatznutzen-relevant werden in der nachfolgenden Tabelle für die Endpunkte zur steroidfreien Remission die Analysen zum Zeitpunkt des primären Studienendpunkts (Remission zu Woche W36 und W48) und die OCS-Dosisreduktion zum Ende der doppelblind (DB)-Studienphase (W49-52) dargestellt.

Tabelle 4-125: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie MANDARA

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Benralizumab vs. Mepolizumab)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
In der DB-Phase der Studie MANDARA traten keine UE, die zum Tode führten, auf.		
Morbidität & Lebensqualität		
Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission zu W36 und 48^a	RR ^d : 2,192 [1,012; 4,749]; 0,047	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag zum Ende der DB-Phase: W49-52	RR ^d : 1,708 [1,060; 2,752]; 0,028	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Zu den folgenden Endpunkten lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor: steroidfreie Remission zu W52 ^a , steroidsparende Remission (≤ 4 mg/Tag) ^b , steroidsparende Remission ($\leq 7,5$ mg/Tag) ^c , dauerhafte Remission (innerhalb der ersten 24 W und Erhalt bis W52), EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung, durchschnittliche OCS-Dosisreduktion auf ≤ 4 mg/Tag bzw. $\leq 7,5$ mg/Tag, Krankheitsaktivität anhand des BVAS, Asthmasymptomatik anhand ACQ-6, Sinusale Symptomatik anhand SNOT-22, Vaskulitische Organschädigung anhand VDI, Symptomschwere anhand PGI-S, Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.3)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>
Sicherheit		
Auftreten unerwünschter Ereignisse		
Zu den Gesamtraten jeglicher UE, nicht schwere UE, schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE und UE, die zum Tod führen (Mortalität), UE, die zu Therapieabbrüchen führen sowie bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI und nicht schwere UESI) lag in keiner der Endpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) Zu den Gesamtraten UE nach SOC und PT, schwere UE nach SOC und PT, UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv, schwerwiegende UE nach SOC und PT lag in keiner der Endpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4)		<i>Kein Zusatznutzen belegt</i>

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Benralizumab vs. Mepolizumab)	Ausmaß des Zusatznutzens
a: BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag b: BVAS = 0, OCS ≤ 4 mg/Tag, c: BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag d: RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – MANDARA (7)		

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des FAS der Zusatznutzen-relevanten Studie MANDARA herangezogen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3). In der Gesamtschau ergeben sich für Benralizumab im Vergleich zur zVT bei der im vorliegenden Modul 4 betrachteten Teilpopulation – d. h. Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation – die im Folgenden dargestellten Ergebnisse, die zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Mortalität

Eine Dokumentation von Todesfällen für die Nutzendimension Mortalität erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Morbidität

Das Erreichen einer dauerhaften Remission unter Abwesenheit von Krankheitsaktivität, die dauerhafte Verringerung der OCS-Gabe auf die niedrigste mögliche Dosis und die Verbesserung der Krankheitssymptomatik sind die wichtigsten Therapieziele bei EGPA-Patient:innen.

In der Studie MANDARA wurden diese Therapieziele durch das Erreichen einer Remission, die Vermeidung von Rezidiven und Hospitalisierungen, das Vorliegen von Krankheitsaktivität anhand des BVAS und der Reduktion der OCS-Dosis bei rezidivierenden oder refraktären EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation gemessen. Zudem wurden die spezifischen Krankheitssymptomatiken untersucht: Asthmasymptomatik anhand des ACQ-6, Sinusale Symptomatik anhand des SNOT-22, vaskulitische Organschädigung anhand des VDI sowie die Symptomschwere anhand des PGI-S und die Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6).

Erreichen einer Remission

Patient:innen in Remission befinden sich in einer nicht-aktiven Krankheitsphase. Eine vollständige Freiheit von Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger vollständiger Vermeidung jeglicher OCS-Gabe stellt eines der wichtigsten Therapieziele dar.

Für die steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag), die den maximalen Therapieerfolg darstellt, zeigte sich zu W36 und 48 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Benralizumab (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012;4,749], $p=0,047$). Die anhaltende steroidfreie Remission wird mit dem präspezifizierten Abstand von 12 Wochen bestätigt. Zu W36 und 48 erreichten unter Benralizumab 16 von 70 Patient:innen eine steroidfreie Remission, während diese unter Mepolizumab nur bei 8 von 70 Patient:innen erreicht werden konnte. Auch für die „steroidfreie Remission innerhalb der ersten 24W und Erhalt bis W52“ zeigte sich ein numerischer Vorteil.

Die Ergebnisse der Einzelkomponenten BVAS = 0 und OCS-Gabe von 0 mg/Tag zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (4.3.1.3.1.2.1). Für die Endpunkte steroidsparende Remission (OCS ≤ 4 mg/Tag und OCS $\leq 7,5$ mg/Tag) ergaben sich vergleichbare Effekte zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen für die Remission auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils für die besonders patienten-relevante steroidfreie Remission ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Vermeidung von Rezidiven und Hospitalisierungen

Das Auftreten von Rezidiven und EGPA-bedingten Hospitalisierungen spiegelt aktive Krankheitsphasen wider. Damit zählt die Reduktion von Rezidiven und Hospitalisierungen zu den zentralen Therapiezielen der EGPA.

Die Auswertung der Ergebnisse zur „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ sowie die „jährliche Rezidivrate bis zum Ende der DB-Phase“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Endpunkte zur Hospitalisierung zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen. Die Analyse zum „Anteil Patient:innen mit Hospitalisierungen“ zeigt jedoch einen geringen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Reduktion der OCS-Dosis

Die OCS-Dosisreduktion ist als Surrogat für die patientenrelevante Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen anerkannt und somit eines der Hauptziele einer Behandlung rezidivierender oder refraktärer EGPA-Patient:innen.

Die Analyse zur durchschnittlichen OCS-Dosisreduktion ergab, dass zum Auswertungszeitpunkt W49-52 statistisch signifikant mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm die OCS-Behandlung komplett absetzen (OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag) konnten als im Mepolizumab-Arm (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], $p=0,028$). Die Anzahl Patient:innen, die unter Benralizumab die OCS-Therapie komplett absetzen konnten, lag unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab zu W49-52 sogar bei 29 im Vergleich zu 18 von 70 Patient:innen. Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse, die eine Abschwächung oder gar Vermeidung schwerwiegender OCS-vermittelter Symptome bedeuten, lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt durchschnittliche OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag ableiten (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

Krankheitsaktivität anhand des BVAS

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Krankheitsaktivität anhand des BVAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

Verbesserung der Krankheitssymptomatik

Zu den häufigsten Komplikationen der EGPA zählt persistierendes Asthma. Dieses wird häufig von HNO-Manifestationen wie bspw. chronischer Rhinosinusitis und Nasenpolypen begleitet. Im weiteren Verlauf kommt es zu krankheitsbedingter eosinophiler Infiltration der Organe, am häufigsten betroffen sind Lunge und Herz. Neben der Art der Symptomatik ist zudem die Symptomschwere patientenrelevant.

In der Studie MANDARA wurden die genannten Symptomatiken und die Symptomschwere durch die Endpunkte „Asthmasymptomatik anhand des ACQ-6“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5), die „sinusale Symptomatik anhand des SNOT-22“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6) und die vaskulitische Organschädigung anhand des VDI“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7) sowie die „Symptomschwere anhand des PGI-S“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8) gemessen.

Die Ergebnisse dieser Endpunkte unterschieden sich zu W52 nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann für alle Endpunkte zur Krankheitssymptomatik kein Zusatznutzen belegt werden.

Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6)

Eine Einschränkung der Alltagsaktivität ist für Patient:innen unmittelbar spürbar und spiegelt eine erhöhte Gesamtmorbidität wider. Neben den körperlichen Einschränkungen kann sie sich negativ auf die psychische Gesundheit und die Lebensqualität der Patient:innen auswirken (8).

Die Ergebnisse der MANDARA-Studie zur Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6) waren zu W52 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI (Frage 6) kein Zusatznutzen belegt werden.

Fazit

In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzendimension Morbidität aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab gegenüber Mepolizumab beim Erreichen einer steroidfreien Remission und bei dem kompletten Absetzen von OCS – und damit der Vermeidung OCS-bedingter Folgekomplikationen - ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Lebensqualität

Neben den unter der Nutzendimension Morbidität genannten Therapiezielen, ist die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges und per se patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA. In der Studie MANDARA wurde dieses Therapieziel anhand des Fragebogens SF-36v2 (MCS und PCS) gemessen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigten sich weder im Subscore MCS noch im Subscore PCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Fazit

In der Gesamtschau betrachtet sind die **Effekte von Benralizumab und Mepolizumab** in Bezug auf die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität **vergleichbar**.

Sicherheit

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit waren die Ergebnisse hinsichtlich der UE zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Dies gilt auch für SUE sowie für UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten. Auch wurden keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von UE von besonderem Interesse beobachtet. Die Langzeitsicherheit unter einer Therapie mit Benralizumab wurde in verschiedenen Studien an Asthma-Patient:innen untersucht (mediane Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren; Spanne: 8,5 Monate – 5,3 Jahre). Das Sicherheitsprofil dieser Langzeitstudien entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Benralizumab (2). Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Sicherheitsprofil von Benralizumab.

Fazit

In der Gesamtschau betrachtet sind die **Effekte von Benralizumab und Mepolizumab** in Bezug auf die Nutzendimension Sicherheit für die FAS **vergleichbar**.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen wurden keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

Gesamtbewertung des Zusatznutzens

In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden MANDARA-Studie zeigte Benralizumab als *Add-on*-Therapie im Vergleich zur zVT Mepolizumab als Zusatzbehandlung eine bessere Wirksamkeit. Die klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab führen bei statistisch signifikant mehr Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation zum Erreichen einer steroidfreien Remission und einer Reduktion der durchschnittlichen OCS-Dosis auf 0 mg/Tag. Mit der Zulassung von Benralizumab steht nun eine Therapieoption zur Verfügung, welche mehr EGPA-Patient:innen ermöglicht, den maximalen Therapieerfolg, die dauerhafte steroidfreie Remission, zu erreichen.

Bei diesen klinisch relevanten Vorteilen sollte man in Betracht ziehen, dass es sich bei der EGPA um eine seltene Erkrankung handelt und die Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen bei seltenen Erkrankungen eine besondere Herausforderung ist.

Trotz eines auf Nicht-Unterlegenheit gepowerten Studiendesigns zeigten sich klinische relevante Vorteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Sicherheitsprofil war vergleichbar zwischen den Studiengruppen.

Durch eine Behandlung mit Benralizumab konnte bei Patient:innen mit EGPA zudem eine stärkere Reduktion der Eosinophilen im Vergleich zu Mepolizumab erreicht werden. In der MANDARA-Studie betrug die mediane absolute Eosinophilenzahl bereits in W1 30 Zellen/ μL in der Benralizumab-Gruppe und 100 Zellen/ μL in der Mepolizumab-Gruppe, verglichen mit 240 Zellen/ μL bzw. 225 Zellen/ μL zur Baseline. Dieser Vorteil zugunsten von Benralizumab blieb bis W52 erhalten (9).

Die subkutane Injektion von Benralizumab 1x alle 4 Wochen zeichnet sich durch eine angenehmere Applikation im Vergleich zu drei subkutanen Injektionen Mepolizumab alle 4 Wochen aus.

Zusammenfassend ist Benralizumab eine neue Therapieoption für Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA, die gegenüber dem bisherigen Therapiestandard eine bessere Wirksamkeit aufweist und ein gutes Sicherheitsprofil besitzt (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.2).

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der betroffenen Patient:innen, ist in der Gesamtschau für Benralizumab im Vergleich zur zVT Mepolizumab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen (Tabelle 4-125).

Aufgrund der Patientencharakteristika des im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers dargestellten Patientenkollektivs basierend auf der Studie MANDARA und der Zielpopulation sowie des Designs der Studien wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus den Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 4.2.2 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 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation.	Beträchtlich
Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion.	Kein Zusatznutzen belegt

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.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-327. 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra[®] (Stand: Oktober 2024). 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (in Kraft getreten am 07. August 2024). 2024.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Nucala) - Modul 4 B. 2021.
5. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94.
6. Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng YS, Loffler C. Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2024;10(1).
7. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie MANDARA. 2024.
8. Innstrand ST, Langballe EM, Falkum E. A longitudinal study of the relationship between work engagement and symptoms of anxiety and depression. *Stress Health*. 2012;28(1):1-10.
9. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2023.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-455.
11. Lefebvre C ME, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5102011.

12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55.
13. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.
14. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.
15. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2023.
16. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, 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.
17. Holle JU, KT AP, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, Lamprecht P, Schirmer JH, Schreiber A, Berlit P, Bley T, Blödt S, Decker L, de Groot K, Engel S, Jordans I, Frye B, Haubitz M, Holl-Ulrich K, Kötter I, Laudien M, Milger-Kneidinger K, Muche-Borowski C, Müller-Ladner U, Neß T, Nölle B, Reinhold-Keller E, Ruffer N, Scheuermann K, Venhoff N, von Vietinghoff S, Wiech T, Zänker M, Moosig F. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
18. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-957.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated May 2024. 2024 [Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf].
20. P. A. Merkel BH, C. Pagnoux, U. Specks, M. Wechsler, V. H. Shih, L. Börjesson Sjö, S. Necander, C. Roberts, J. Hanlon, C. N. Ho. HOW SYMPTOMS AND TREATMENTS IMPACT THE EXPERIENCES OF PATIENTS WITH EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PARTICIPATING IN A CLINICAL TRIAL. 2024 [Available from: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/83/Suppl_1/1071.full.pdf].
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-091. 2018.

22. Bell CF, Blauer-Peterson C, Mao J. Burden of illness and costs associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a managed care database in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(9):1249-1259.
23. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2017;76(3):77-104.
24. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* 2018;52(4).
25. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):110-116.e117.
26. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193-204.
27. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-481.
28. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1014-1024.
29. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Ashdown S, Easley E, Kellom KS, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2018;38(4):675-682.
30. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-1832.
31. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Bailliere's clinical rheumatology.* 1997;11(2):423-446.
32. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 1994;87(11):671-678.
33. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, Direskeneli H, Herlyn K, Seo P, et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1480-1486.

34. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17-28.
35. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-558.
36. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-621.
37. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907.
38. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-178.
39. Liu DT, Phillips KM, Speth MM, Besser G, Mueller CA, Sedaghat AR. Exploring possibilities for shortening the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using item response theory. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(2):191-199.
40. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447-454.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis). 2022.
42. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371-380.
43. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):283-292.
44. Itabashi M, Takei T, Moriyama T, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, et al. Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index. *Modern rheumatology*. 2014;24(1):112-119.
45. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):494-500.

46. National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S). 2024.
47. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy. 2023.
48. Guy W. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. pp. 218-222. OCLC 2344751. DHEW Publ No ADM 76–338. Digitized by the Internet Archive in 2010 with funding from Boston Library Consortium Member Libraries. 1976.
49. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):98-101.
50. Bjelic-Radisic V TG, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E., Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* . 2013;73(05).
51. Snyder ES, V.; Tao, P., Lines, C., Herring, W. J. Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity. 2017.
52. Reilly MC TA, Meltzer EO, . Work, classroom and activity impairment instruments. Validation studies in allergic rhinitis. . *Clin Drug Invest* 1996. p. 278-288.
53. Ciconelli RM, Soares PC, Kowalski CC, Ferraz MB. The Brazilian Portuguese version of the Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI-GH) Questionnaire. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(6):325-332.
54. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993;4(5):353-365.
55. Phang JK, Kwan YH, Fong W, Tan CS, Lui NL, Thumboo J, et al. Validity and reliability of Work Productivity and Activity Impairment among patients with axial spondyloarthritis in Singapore. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(4):520-525.
56. Yarlas A, Maher SM, Bayliss MS, Lovley A, Cappelleri JC, DiBonaventura MD. Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2(1):62.

57. Wang JL, Lesage A, Schmitz N, Drapeau A. The relationship between work stress and mental disorders in men and women: findings from a population-based study. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(1):42-47.
58. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brahler E. [The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: results of a population-representative study]. *Soz Präventivmed*. 2005;50(5):292-300.
59. Von der Heyde R. Assessment of Functional Outcomes: Short Form 36. *Fundamentals of Hand Therapy Clinical Reasoning and Treatment Guidelines for Common Diagnoses of the Upper Extremity* 2007. p. 98-113.
60. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine*; 2000. p. 3130-3139.
61. AstraZeneca. Clinical Study Report Errata List - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2024.
62. AstraZeneca. Clinical Study Report Errata List (Tables) - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2024.
63. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab. (MANDARA) (NCT04157348). 2019.
64. AstraZeneca AB. EU clinical trials: A Randomized, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab compared to Mepolizumab in the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in patients receiving Standard of Care Therapy. (2019-001832-77). 2019.
65. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024;390(10):911-921.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	316
2	Fasenra.mp.	11
3	(MEDI-563 or MEDI 563 or MEDI563).mp.	42
4	(KHK-4563 or KHK 4563 or KHK4563).mp.	3
5	(BIW-8405 or BIW 8405 or BIW8405).mp.	0
6	(UNII-71492GE1FX or UNII 71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	0
7	1044511-01-4.mn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	323
9	exp Granulomatosis with Polyangiitis/	119
10	exp Churg-Strauss Syndrome/	42
11	(eosinophil* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	111
12	(eosinophyl* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	0
13	(allergic* adj3 granuloma*).mp.	6
14	EGPA.mp.	109
15	(eosinoph?1* adj3 GPA).mp.	5
16	(Churg* or Church* or Strauss*).mp.	910
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1039
18	8 and 17	16
19	remove duplicates from 18	5

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (11) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	946
2	Fasenra.mp.	25
3	(MEDI-563 or MEDI 563 or MEDI563).mp.	10
4	(KHK-4563 or KHK 4563 or KHK4563).mp.	0
5	(BIW-8405 or BIW 8405 or BIW8405).mp.	2
6	(UNII-71492GE1FX or UNII 71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	1
7	1044511-01-4.rm.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	951
9	exp Granulomatosis with Polyangiitis/	8131
10	exp Churg-Strauss Syndrome/	2612
11	(eosinophil* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	1574
12	(eosinophyl* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	0
13	(allergic* adj3 granuloma*).mp.	478
14	EGPA.mp.	1003
15	(eosinoph?!* adj3 GPA).mp.	107
16	(Churg* or Church* or Strauss*).mp.	14970
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	22873
18	8 and 17	80
19	randomized controlled trial.pt.	622152
20	controlled clinical trial.pt.	95609
21	randomi#ed.ab.	789338
22	placebo.ab.	252022
23	clinical trials as topic.sh.	203355
24	randomly.ab.	442601
25	trial.ti.	318593
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1678582
27	exp animals/ not humans.sh.	5260351
28	26 not 27	1549245
29	randomized controlled trial.pt.	622152
30	randomi#ed.mp.	1142628

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (11) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)	
31	placebo*.mp.	274802
32	29 or 30 or 31	1221368
33	18 and 28	10
34	18 and 32	6
35	33 or 34	10
36	limit 35 to (english or german)	10
37	remove duplicates from 36	10

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp benralizumab/	3055
2	Benralizumab.mp.	3156
3	Fasenra.mp.	103
4	(MEDI-563 or MEDI 563 or MEDI563).mp.	79
5	(KHK-4563 or KHK 4563 or KHK4563).mp.	5
6	(BIW-8405 or BIW 8405 or BIW8405).mp.	8
7	(UNII-71492GE1FX or UNII 71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	0
8	1044511-01-4.rn.	2989
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3176
10	exp eosinophilic granuloma/	4368
11	exp Churg Strauss syndrome/	6681
12	(eosinophil* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	2944
13	(eosinophyl* adj3 granuloma* adj3 polyangiitis).mp.	1
14	(allergic* adj3 granuloma*).mp.	619
15	EGPA.mp.	2212
16	(eosinoph?1* adj3 GPA).mp.	266
17	(Churg* or Church* or Strauss*).mp.	20725
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	25496
19	9 and 18	309
20	random*.tw.	2123518
21	placebo*.mp.	546293
22	double-blind*.tw.	256187
23	20 or 21 or 22	2409046
24	19 and 23	62
25	24 not Medline.cr.	62
26	limit 25 to (english or german)	62
27	remove duplicates from 26	55

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23.09.2024
Suchstrategie	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	116

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.09.2024
Suchstrategie	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	45

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	23.09.2024
Suchstrategie	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	162

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml
Datum der Suche	23.09.2024
Suchstrategie:	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>Textfeld</i>]
Treffer	7

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	23.09.2024
Suchstrategie:	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>Textfeld</i>]
Treffer	0

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	23.09.2024
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie:	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4
Treffer	102

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 Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Specks U, Wechsler ME, Jackson DJ, Roufousse F, Egan AC, Ivanov S, Jison M, Shavit A, Walton C, Merkel PA: Safety of Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Open-label Extension Period of the Phase 3 MANDARA Study. Journal article, Convergence proceeding, Biologic Therapy in the Fight against Asthma and Allergic Inflammation. 2024	Publikationstyp
2	Nair P, Wechsler ME, Bourdin A, Merkel PA, Hellmich B, Jayne DRW, Borjesson Sjo L, Fan Y, Menzies-Gow A, Necander S, Shavit A.: Effect of Benralizumab Versus Mepolizumab on Reduction in Oral Glucocorticoid Use in Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: phase 3 MANDARA Study. Journal article, Convergence proceeding, Clinical and Translational Advances in Asthma. 2024.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06024707	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2023 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Fluctuation Analyses of Asthma Patients With Biologics Use. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024707	Population
2	NCT06126692	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: 3TR Asthma Biologics Cohort (ABC) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06126692	Population
3	NCT04612556	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Feb 21 . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics on a Long Term (MESILICO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612556	Population
4	NCT06288516	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: BenRalizumab Effect on Airway Remodeling in Severe asTHma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06288516	Population
5	NCT05972213	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Phenotypic and Functional Characterization of Neutrophils and Eosinophils in Severe Asthma Treated With Biotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05972213	Population
6	NCT04763447	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Short Treatment With Omalizumab for Severe Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763447	Population
7	NCT01947946	AstraZeneca. 2015 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947946	Population
8	NCT01914757	AstraZeneca. 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting ^a 2 Agonist. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01914757	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT01928771	AstraZeneca. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01928771	Population
10	NCT02322775	AstraZeneca. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients With Mild to Moderate Persistent Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02322775	Population
11	NCT02417961	AstraZeneca. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Pre-filled Syringe With Benralizumab Administered at Home. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02417961	Population
12	NCT02075255	AstraZeneca. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02075255	Population
13	NCT02918071	AstraZeneca. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Single-Use Auto-Injector With Benralizumab Administered at Home. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918071	Population
14	NCT02138916	AstraZeneca. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Efficacy in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02138916	Population
15	NCT02155660	AstraZeneca. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02155660	Population
16	NCT02968914	AstraZeneca. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Comparability of Benralizumab Using Accessorized Pre-Filled Syringe or Autoinjector in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02968914	Population
17	NCT02258542	AstraZeneca. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus LABA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02258542	Population
18	NCT03928262	AstraZeneca. 2019 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Benralizumab in Healthy Chinese Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03928262	Population
19	NCT02821416	AstraZeneca. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Allergen-Induced Inflammation in Mild, Atopic Asthmatics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02821416	Population
20	NCT04200326	AstraZeneca. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Real-life First Dose Effect of Fasentra in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04200326	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT02808819	AstraZeneca. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Safety Extension Study With Benralizumab for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting ⁺ 2 Agonist. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02808819	Population
22	NCT04126499	AstraZeneca. 2021 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Study to Characterise Patients Receiving Benralizumab in the Framework of an Individualized Access Program in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126499	Population
23	NCT03170271	AstraZeneca. 2021 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Benralizumab to Treat Patients With Severe Uncontrolled Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03170271	Population
24	NCT04648839	AstraZeneca. 2022 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Observational Retrospective Study on Clinical Outcomes of Patients Receiving Benralizumab in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648839	Population
25	NCT04159519	AstraZeneca. 2023 Feb 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159519	Population
26	NCT05180357	AstraZeneca. 2023 Apr 19. ClinicalTrials.gov: RANS. Study in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Nasal Polyps. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180357	Population
27	NCT04305405	AstraZeneca. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: PK/PD and Long Term Safety Study of Benralizumab in Children With Severe Eosinophilic Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305405	Population
28	NCT03557307	AstraZeneca. 2023 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Benralizumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03557307	Population
29	NCT04272463	AstraZeneca. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ChAracterisation of ItaliaN Severe Uncontrolled Asthmatic patieNts Key Features When Receiving Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272463	Population
30	NCT04605094	AstraZeneca. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of the Use of Benralizumab for Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04605094	Population
31	NCT04543409	AstraZeneca. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04543409	Population
32	NCT04612790	AstraZeneca. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Bullous Pemphigoid. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612790	Population
33	NCT05932849	AstraZeneca. 2023 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Patient Access Programme Study: Retrospective Study in UK Severe Asthma Centres. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05932849	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT04184284	AstraZeneca. 2024 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Change in Patient-Reported Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated With Benralizumab Under Real-life Conditions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04184284	Population
35	NCT05251909	AstraZeneca. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (The HUDSON GI Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05251909	Population
36	NCT03907137	AstraZeneca. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Real World Study With Benralizumab in Severe Asthma in Switzerland. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03907137	Population
37	NCT03794999	AstraZeneca. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Pregnancy Exposure Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03794999	Population
38	NCT03186209	AstraZeneca. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients With Uncontrolled Asthma on Medium to High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA (MIRACLE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03186209	Population
39	NCT04157335	AstraZeneca. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patient With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ORCHID). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157335	Population
40	NCT05006573	AstraZeneca. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05006573	Population
41	NCT04221802	AstraZeneca. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Outcomes in Real-world Use of Benralizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma in Belgium. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221802	Population
42	NCT04991805	AstraZeneca. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Descriptive Study of the Incidence of Malignancy in Severe Asthma Patients Receiving Benralizumab and Other Biologic Therapy, a Post Authorization Safety Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991805	Population
43	NCT06465485	AstraZeneca. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: STEP: Phase IIIb Study of Benralizumab to Step-down Maintenance Therapy in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465485	Population
44	NCT03588546	AstraZeneca. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: FASENRA SCEI for Long-term Use. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03588546	Population
45	NCT03833141	AstraZeneca. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Patient Reported Outcomes in Adults With Severe Eosinophilic Asthma on Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833141	Population
46	NCT06512883	AstraZeneca. 2024 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate Benralizumab in Children With Eosinophilic Diseases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06512883	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	NCT04053634	AstraZeneca. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With a History of Frequent Exacerbations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04053634	Population
48	NCT05734339	AstraZeneca. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Patient-Reported Outcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe Eosinophilic Asthma Patients in Taiwan (BEAT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05734339	Population
49	NCT05692180	AstraZeneca. 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Time-to-first Asthma Exacerbation Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Paediatric Patients With Severe Eosinophilic Asthma (DOMINICA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05692180	Population
50	NCT05552508	AstraZeneca. 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: BURAN: Benralizumab on Airway Dynamics in Severe Eosinophilic Asthma Using Functional Respiratory Imaging. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552508	Population
51	NCT05440656	AstraZeneca. 2024 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Real World Study to Capture Clinical and Patient Centered Outcomes in Adults With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440656	Population
52	NCT06422078	AstraZeneca. 2024 Aug 30. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional, Prospective Study With Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422078	Population
53	NCT05603845	AstraZeneca. 2024 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Patient-Reported OUTcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe Eosinophilic Asthma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603845	Population
54	NCT06261567	AstraZeneca. 2024 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Chart Review to Investigate Clinical Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologics in the United Kingdom National Health Service. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06261567	Population
55	NCT04191304	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191304	Population
56	NCT03953300	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Airway Remodeling Study in Severe Eosinophilic Asthmatics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03953300	Population
57	NCT06427876	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Fasentra Pediatric Japan Post-Marketing Study(PMS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427876	Population
58	NCT05091333	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: FASENRA Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091333	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	NCT02869438	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function With Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients With Eosinophilic Inflammation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02869438	Population
60	NCT04612725	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Are Symptomatic Despite the Use of Antihistamines (ARROYO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612725	Population
61	NCT05136547	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Comparative Study of the Efficacy of Biologics vs Usual Treatment on OCS Reduction for Severe Asthma Patients Using Health Insurance Claim Database. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05136547	Population
62	NCT03401229	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients With Severe Nasal Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401229	Population
63	NCT05384938	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: FAsenra Safety Trial in India. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384938	Population
64	NCT05271526	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia (BEST). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271526	Population
65	NCT02814643	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza Vaccination in Adolescent and Young Adult Patients With Severe Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02814643	Population
66	NCT04108962	Baylor Research Institute. 2022 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Benralizumab in the Treatment of Patients With Severe Asthma With ABPA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108962	Population
67	NCT05528913	Charite University BG. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Benralizumab in Chronic Prurigo - Investigating Clinical Efficacy (BICPIC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528913	Population
68	NCT03473977	Children's Hospital Medical Center C. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Benralizumab for Eosinophilic Gastritis (BEGS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473977	Population
69	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra U. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665141	Population
70	NCT03733535	Dr. Grace Parraga. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effect of Benralizumab in Severe, Poorly-controlled Eosinophilic Asthma Using Inhaled Hyperpolarized 129-Xenon MRI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733535	Population
71	NCT05792592	Fondazione Policlinico Univ. . ClinicalTrials.gov: Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	NCT05078281	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2021 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05078281	Population
73	NCT04718389	GlaxoSmithKline. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718389	Population
74	NCT05847452	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2023 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Beyond the Eosinophil: Understanding the Impact of Eosinophil Depletion on T2 Inflammation. (BEUTI). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847452	Population
75	NCT04158050	Helsinki University Central Hospital. . ClinicalTrials.gov: Comparison of Biologicals in Treatment of Severe Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158050	Population
76	NCT06239441	Hopital du Sacre-Coeur de Montreal. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Anti-IL-5/IL5R Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239441	Population
77	NCT04185012	Humanitas Clinical and Research Center. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Nasal Polyps: Inflammatory & Molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04185012	Population
78	NCT04742504	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Interaction Between Benralizumab and Basophils in Eosinophilic Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742504	Population
79	NCT03450083	Johns Hopkins University. 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Effect on Severe Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450083	Population
80	NCT03183024	Jonathan AB. 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chronic Urticarial Unresponsive to H1-antihistamines With an Anti-IL5Ralpha Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03183024	Population
81	NCT02772419	Kyowa Kirin Co. L. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Benralizumab (KHK4563) in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02772419	Population
82	NCT01412736	Kyowa Kirin Co. L. . ClinicalTrials.gov: A Phase IIa Study of KHK4563. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01412736	Population
83	NCT03327701	Louis-Philippe B. . ClinicalTrials.gov: The Effect of Benralizumab on Exercise-induced Bronchoconstriction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327701	Population
84	NCT03470311	McMaster University. 2023 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470311	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT03563066	McMaster University. . ClinicalTrials.gov: Effect of Benralizumab in Atopic Dermatitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563066	Population
86	NCT00512486	MedImmune LLC. 2008 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Sequential Dose-Escalation Study in Subjects With Mild Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00512486	Population
87	NCT01238861	MedImmune LLC. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01238861	Population
88	NCT00768079	MedImmune LLC. 2020 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered Benralizumab (MEDI-563). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00768079	Population
89	NCT00783289	MedImmune LLC. . ClinicalTrials.gov: A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Adults With Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00783289	Population
90	NCT01227278	MedImmune LLC. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effectiveness of MEDI-563 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01227278	Population
91	NCT00659659	MedImmune LLC. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects of MEDI-563 in Adults With Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00659659	Population
92	NCT04552288	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study of Benralizumab in People With Skin Side Effects Caused by Cancer Therapies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04552288	Population
93	NCT05966584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Prevent Rash in People Starting Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05966584	Population
94	NCT04565483	Nantes University Hospital (Responsible Party). 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Predictive Signature of Benralizumab Response. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04565483	Population
95	NCT02130882	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Benralizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02130882	Population
96	NCT06477653	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Dupilumab as Add-On Therapy for Hypereosinophilic Syndrome With Partial Clinical Response to Eosinophil-Depleting Biologic Agents. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477653	Population
97	NCT04462224	National JH. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Creation of Home-based Asthma Real-World Measures With Mobile Health Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462224	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT03010436	National JH. . ClinicalTrials.gov: Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03010436	Studientyp
99	NCT04102800	NHS greater Glasgow and Clyde. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Exacerbation Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04102800	Population
100	NCT04182802	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2021 Nov 19. ClinicalTrials.gov: MRI and Lung Function Measures of Benralizumab Response in Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04182802	Population
101	NCT04617171	Singapore General Hospital. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Initiated During Severe Asthma Attack. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617171	Population
102	NCT06456450	Taichung Veterans General Hospital. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Taiwan Severe Asthma Biologic Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456450	Population
103	NCT05273359	Temple University. 2023 Apr 7 . ClinicalTrials.gov: Immunological Basis for Benralizumab Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05273359	Population
104	NCT06348173	Universit+« dMa. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Response and Remission to Treatment With Anti-IL5/IL5R Antagonists. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348173	Population
105	NCT04181190	Università degli Studi di Ferrara. 2020 Nov 4 . ClinicalTrials.gov: Effects of Anti-IL5 Biological Treatments on Blood IgE Levels in Severe Asthmatic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181190	Population
106	NCT04365205	University Hospital B. 2024 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Benralizumab on Airway Remodeling in Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04365205	Population
107	NCT05228041	University Hospital L. 2022 Apr 12. ClinicalTrials.gov: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228041	Population
108	NCT06501807	University Hospital L. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy.: a French Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501807	Population
109	NCT04256772	University Hospital M. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Anti-IL5 and Other Biotherapies in Cystic Fibrosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256772	Population
110	NCT03976310	University Hospital M. 2023 Jul 18. ClinicalTrials.gov: CT Air-trapping for the Early Identification of Benralizumab Responders Among Eosinophilic Asthma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976310	Population
111	NCT05130320	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2021 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Severe Asthma Covid Vaccine Response Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130320	Population
112	NCT06385236	University of California SD. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Leveraging Pharmacogenomics in Asthma for Predication, Mechanism and Endotyping. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385236	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
113	NCT04098718	University of Oxford. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Acute Exacerbations Treated With BenRALizumab (The ABRA Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04098718	Population
114	NCT03652376	University of Rostock. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Impact of Benralizumab Treatment on Circulating Dendritic Cells in Patients With Eosinophilic Asthma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652376	Population
115	NCT05270278	Value Outcomes Ltd.. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Characteristics of Type 2- High Inflammatory Endotype of Asthma Using New Biomarkers From Peripheral Blood and Exhaled Air and Its Effect on the Outcome of Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
116	2013-004579-11	AstraZeneca. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-blind, double dummy, 56 week placebo-controlled, multicentre, parallel group, phase 3 study evaluating efficacy and safety of 3 benralizumab doses in patients with moderate to .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004579-11	Population
117	2013-004590-27	AstraZeneca. 2014 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double-blind, 56 week placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 2 doses of benralizumab in patients with moderate to very sev.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27	Population
118	2010-020127-52	AstraZeneca AB. 2010 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52	Population
119	2010-020126-17	AstraZeneca AB. 2011 Jan 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of MEDI-563 in adults with uncontrolled asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020126-17	Population
120	2013-002345-11	AstraZeneca AB. 2013 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-actin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11	Population
121	2013-002163-26	AstraZeneca AB. 2013 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequately contr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	2013-002352-32	AstraZeneca AB. 2014 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acti.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32	Population
123	2013-002523-42	AstraZeneca AB. 2014 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to reduce oral corticosteroid use in patients with uncontro.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42	Population
124	2014-001086-27	AstraZeneca AB. 2014 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inh.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001086-27	Population
125	2014-004427-40	AstraZeneca AB. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients with Mild to Moderate Persistent Ast.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004427-40	Population
126	2015-005396-25	AstraZeneca AB. 2016 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (MELTEMI). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005396-25	Population
127	2016-002094-36	AstraZeneca AB. 2016 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, U.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36	Population
128	2016-001717-24	AstraZeneca AB. 2017 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza V.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001717-24	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	2017-000702-38	AstraZeneca AB. 2017 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Lon.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000702-38	Population
130	2017-001040-35	AstraZeneca AB. 2017 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Benralizumab 30 mg sc in Patients with Severe Asthma Uncontrolled .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001040-35	Population
131	2017-003675-61	AstraZeneca AB. 2017 Dez 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Benralizumab in Patients with Severe Nasal Polyposis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003675-61	Population
132	2018-000170-30	AstraZeneca AB. 2018 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Benralizumab 30 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Patients with Severe Eosinophilic Asthma o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000170-30	Population
133	2018-003391-13	AstraZeneca AB. 2019 Sep 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Severe Eosinophilic Asth.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003391-13	Population
134	2019-001800-39	AstraZeneca AB. 2019 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Chronic-dosing, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 100 mg in Patients with Moderate to V.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001800-39	Population
135	2019-001924-37	AstraZeneca AB. 2020 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: SHAMAL: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled, Phase IV Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever T.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001924-37	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	2019-002039-27	AstraZeneca AB. 2020 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24-week Phase 3 Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002039-27	Population
137	2019-002871-32	AstraZeneca AB. 2020 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis (MESSINA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002871-32	Population
138	2020-000195-38	AstraZeneca AB. 2020 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab for the Prevention of Recurrence of Nasal Polyps Following Surgical Rem.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000195-38	Population
139	2020-000169-17	AstraZeneca AB. 2020 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel Group, 24-week Placebo-controlled Study with 28-week Extension to Investigate the Use of Benralizumab in Patients with Chronic Spontaneo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000169-17	Population
140	2020-000287-32	AstraZeneca AB. 2020 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab as a Treatment Option for Patients with Bullous Pemphigoid (FJORD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000287-32	Population
141	2020-000285-42	AstraZeneca AB. 2020 Dez 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, 16-week Placebo-controlled Study with a 36Ö_’week Extension to Investigate the Use of Benralizumab for Patients with Moderate to Sev.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000285-42	Population
142	2020-004068-24	AstraZeneca AB. 2021 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 52-Week, Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients Wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004068-24	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	2021-000267-72	AstraZeneca AB. 2021 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000267-72	Population
144	2022-000152-11	AstraZeneca AB. 2022 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: BURAN: Effects of Benralizumab on Airway Dynamics in Severe Eosinophilic Asthma using Functional Respiratory Imaging Parameters. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000152-11	Population
145	2021-000085-14	AstraZeneca AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled 3-Part Phase 3 Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Gastritis and/.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000085-14	Population
146	2019-004638-40	AstraZeneca AB. 2020 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Long-term Safety of Benralizumab Administered Subcutaneously in Children with Severe Eosinophilic Asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004638-40	Population
147	2018-002498-23	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2019 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: The Role of Benralizumab on airway Remodeling Assessed by HRCT in severe asthma (BREATH Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002498-23	Population
148	2020-003358-63	Bispebjerg H. 2020 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: OPTIMAL - Titration of treatment with biologics in severe asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003358-63	Population
149	2021-002818-13	Charité-Universität. 2023 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2, 12-Week Treatment Study with a 10-Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Benralizumab (anti-IL5R α) in Adult Patients with .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002818-13	Population
150	2020-002165-34	CHU of Nantes. 2020 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Predictive Signature of Benralizumab Response. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002165-34	Population
151	2021-006681-21	Franciscus Gasthuis & Vlietland. 2022 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Expertise Asthma COPD Program with Digital Support. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006681-21	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	2020-003612-28	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2021 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and ad.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003612-28	Population
153	2018-003699-11	NHS greater Glasgow and Clyde. 2019 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Asthma Exacerbation Profile in patients on open label treatment with Benralizumab for severe eosinophilic asthma - an exploratory cohort study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003699-11	Population
154	2017-003665-10	Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. 2020 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-centre study of the relationship between eosinophil activation and the lung microbiome in severe eosinophilic asthma (SEA) and the effect of benralizumab on these factors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003665-10	Population
155	2019-003763-22	Tayside Medical Sciences Centre on behalf of University of Dundee & NHS Tayside. 2020 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pragmatic Proof of Concept Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Mannitol Challenge in Severe Eosinophilic Asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003763-22	Population
156	2018-002292-18	University Hospital of Montpellier. 2019 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: CT air-trapping characterization for the early identification of Benralizumab responders among eosinophilic asthma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002292-18	Population
157	2019-004676-18	University Medical Center Utrecht. 2022 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004676-18	Population
158	2018-000578-31	University Medicine Rostock. 2018 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of benralizumab treatment on circulating dendritic cells in patients with eosinophilic asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000578-31	Population
159	2018-004401-79	University of Oxford CTaRG. 2020 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: The use of Benralizumab, an interleukin-5 receptor- α monoclonal antibody as treatment of acute exacerbations of airways disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004401-79	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	JPRN-jRCT2031210500	Ageishi Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (HUDSON GI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210500	Population
161	NCT06288516	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: BenRalizumab Effect on Airway Remodeling in Severe asTHma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06288516	Population
162	NL-OMON54266	Astra Z. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo controlled, 24-week Phase 3 Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54266	Population
163	NCT01947946	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947946	Population
164	NCT01914757	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914757	Population
165	NCT02258542	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus LABA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258542	Population
166	NCT02808819	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety Extension Study With Benralizumab for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808819	Population
167	NCT03170271	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Effectiveness of Benralizumab to Treat Patients With Severe Uncontrolled Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170271	Population
168	NCT02869438	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function With Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients With Eosinophilic Inflammation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869438	Population
169	NCT02138916	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Benralizumab Efficacy in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138916	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
170	NCT02155660	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155660	Population
171	NCT02075255	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075255	Population
172	NCT02968914	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Comparability of Benralizumab Using Accessorized Pre-Filled Syringe or Autoinjector in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968914	Population
173	NCT03928262	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Benralizumab in Healthy Chinese Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928262	Population
174	NCT02417961	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Pre-filled Syringe With Benralizumab Administered at Home. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417961	Population
175	NCT02918071	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Single-Use Auto-Injector With Benralizumab Administered at Home. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918071	Population
176	NCT02821416	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Allergen-Induced Inflammation in Mild, Atopic Asthmatics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821416	Population
177	NCT02814643	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza Vaccination in Adolescent and Young Adult Patients With Severe Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814643	Population
178	NCT04200326	AstraZeneca. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Real-life First Dose Effect of Fasentra in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200326	Population
179	NCT04126499	AstraZeneca. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Study to Characterise Patients Receiving Benralizumab in the Framework of an Individualized Access Program in Spain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126499	Population
180	NCT03557307	AstraZeneca. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Benralizumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557307	Population
181	NCT04648839	AstraZeneca. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Observational Retrospective Study on Clinical Outcomes of Patients Receiving Benralizumab in Spain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04648839	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	NCT03186209	AstraZeneca. 2023 Feb 20. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients With Uncontrolled Asthma on Medium to High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA (MIRACLE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186209	Population
183	NCT04159519	AstraZeneca. 2023 Feb 27. WHO ICTRP: A Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159519	Population
184	NCT05180357	AstraZeneca. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: RANS. Study in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Nasal Polyps. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180357	Population
185	NCT04305405	AstraZeneca. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: PK/PD and Long Term Safety Study of Benralizumab in Children With Severe Eosinophilic Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305405	Population
186	NCT04272463	AstraZeneca. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Characterisation of Italian Severe Uncontrolled Asthmatic patients Key Features When Receiving Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272463	Population
187	NCT04605094	AstraZeneca. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of the Use of Benralizumab for Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04605094	Population
188	NCT05384938	AstraZeneca. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Fasenra Safety Trial in India. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05384938	Population
189	NCT05932849	AstraZeneca. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Benralizumab Patient Access Programme Study: Retrospective Study in UK Severe Asthma Centres. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05932849	Population
190	NCT05271526	AstraZeneca. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia (BEST). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05271526	Population
191	NCT04184284	AstraZeneca. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Change in Patient-Reported Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated With Benralizumab Under Real-life Conditions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184284	Population
192	NCT05251909	AstraZeneca. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (The HUDSON GI Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05251909	Population
193	NCT03907137	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Real World Study With Benralizumab in Severe Asthma in Switzerland. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03907137	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	NCT04612725	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Are Symptomatic Despite the Use of Antihistamines (ARROYO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04612725	Population
195	NCT03794999	AstraZeneca. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Benralizumab Pregnancy Exposure Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794999	Population
196	NCT04157335	AstraZeneca. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patient With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ORCHID). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157335	Population
197	NCT05006573	AstraZeneca. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05006573	Population
198	NCT04221802	AstraZeneca. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Patient-reported Outcomes in Real-world Use of Benralizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma in Belgium. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221802	Population
199	NCT04991805	AstraZeneca. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Descriptive Study of the Incidence of Malignancy in Severe Asthma Patients Receiving Benralizumab and Other Biologic Therapy, a Post Authorization Safety Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04991805	Population
200	NCT06465485	AstraZeneca. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: STEP: Phase IIIb Study of Benralizumab to Step-down Maintenance Therapy in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06465485	Population
201	NCT03588546	AstraZeneca. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: FASENRA SCEI for Long-term Use. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03588546	Population
202	NCT03833141	AstraZeneca. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Patient Reported Outcomes in Adults With Severe Eosinophilic Asthma on Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833141	Population
203	NCT06512883	AstraZeneca. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: A Trial to Investigate Benralizumab in Children With Eosinophilic Diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06512883	Population
204	NCT03953300	AstraZeneca. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Benralizumab Airway Remodeling Study in Severe Eosinophilic Asthmatics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03953300	Population
205	NCT04053634	AstraZeneca. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With a History of Frequent Exacerbations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04053634	Population
206	NCT05091333	AstraZeneca. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: FASENRA Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091333	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT05734339	AstraZeneca. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Patient-Reported Outcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe Eosinophilic Asthma Patients in Taiwan (BEAT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734339	Population
208	NCT05692180	AstraZeneca. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Time-to-first Asthma Exacerbation Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Paediatric Patients With Severe Eosinophilic Asthma (DOMINICA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692180	Population
209	NCT05552508	AstraZeneca. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: BURAN: Benralizumab on Airway Dynamics in Severe Eosinophilic Asthma Using Functional Respiratory Imaging. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552508	Population
210	NCT06422078	AstraZeneca. 2024 Sep 9. WHO ICTRP: A Non-interventional, Prospective Study With Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06422078	Population
211	NCT05440656	AstraZeneca. 2024 Sep 9. WHO ICTRP: A Real World Study to Capture Clinical and Patient Centered Outcomes in Adults With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05440656	Population
212	NCT06427876	AstraZeneca. 2024 Sep 9. WHO ICTRP: Fasentra Pediatric Japan Post-Marketing Study(PMS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427876	Population
213	TCTR20190820003	AstraZeneca. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (ORCHID)). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190820003	Population
214	NCT05603845	AstraZeneca. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: Patient-Reported OUTcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe EosiNophilic Asthma Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603845	Population
215	PER-031-16	ASTRAZENECA - PERU. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label, safety extension study with Benralizumab (Medi-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid plus Long-Acting B2 Agonist (Meltemi). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-16	Population
216	PER-077-13	ASTRAZENECA - PERU. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A multicentre, randomized, double-blind, parallel group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (Medi-563) added to medium-dose Inhaled Corticosteroid plus Long-Acting B2 Agonist in patients with uncontrolled Asthma (Pampero). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-077-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
217	EUCTR2013-002352-32-DE	AstraZeneca AB. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of benralizumab added to medium dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002352-32-DE	Population
218	EUCTR2014-004427-40-DE	AstraZeneca AB. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients with Mild to Moderate Persistent Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004427-40-DE	Population
219	EUCTR2013-002345-11-IT	AstraZeneca AB. 2016 Jun 13. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of benralizumab added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002345-11-IT	Population
220	EUCTR2013-002523-42-DE	AstraZeneca AB. 2017 Jan 31. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of Benralizumab to reduce OCS use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus LABA and chronic OCS therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002523-42-DE	Population
221	EUCTR2010-020127-52-GB	AstraZeneca AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020127-52-GB	Population
222	EUCTR2019-001924-37-FR	AstraZeneca AB. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A trial to test if the dose of daily maintenance inhaler can be safely reduced without loss of asthma control in patients taking Fasentra for severe eosinophilic asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001924-37-FR	Population
223	EUCTR2015-005396-25-BG	AstraZeneca AB. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus LABA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005396-25-BG	Population
224	EUCTR2015-005396-25-GB	AstraZeneca AB. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: A Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus LABA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005396-25-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
225	EUCTR2019-001924-37-GB	AstraZeneca AB. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A trial to test if the dose of daily maintenance inhaler can be safely reduced without loss of asthma control in patients taking Fasentra for severe eosinophilic asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001924-37-GB	Population
226	EUCTR2020-000285-42-CZ	AstraZeneca AB. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Study to investigate the use of benralizumab in patients with atopic dermatitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000285-42-CZ	Population
227	EUCTR2020-000195-38-DK	AstraZeneca AB. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: Efficacy and safety of benralizumab for prevention of nasal polyps recurrence following endoscopic sino-nasal surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000195-38-DK	Population
228	EUCTR2018-000170-30-DE	AstraZeneca AB. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Study to evaluate efficacy and safety of Benralizumab in reducing Oral Corticosteroid use in adult patients with severe asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000170-30-DE	Population
229	EUCTR2019-002871-32-NL	AstraZeneca AB. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: A Study of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002871-32-NL	Population
230	EUCTR2021-000085-14-ES	AstraZeneca AB. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (The HUDSON GI Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000085-14-ES	Population
231	EUCTR2020-000169-17-BG	AstraZeneca AB. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Study to investigate the use of benralizumab in chronic spontaneous urticaria. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000169-17-BG	Population
232	EUCTR2018-000170-30-DK	AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study to evaluate efficacy and safety of Benralizumab in reducing Oral Corticosteroid use in adult patients with severe asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000170-30-DK	Population
233	CTRI/2021/06/034430	AstraZeneca AB. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of Benralizumab in patients with Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/034430	Population
234	EUCTR2020-000287-32-DE	AstraZeneca AB. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: A study to investigate the use of benralizumab in patients with bullous pemphigoid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000287-32-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
235	EUCTR2019-001800-39-DK	AstraZeneca AB. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001800-39-DK	Population
236	EUCTR2018-003391-13-DK	AstraZeneca AB. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: The Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Patients with Severe Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003391-13-DK	Population
237	EUCTR2021-000085-14-DE	AstraZeneca AB. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (The HUDSON GI Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000085-14-DE	Population
238	EUCTR2019-002039-27-FR	AstraZeneca AB. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: A study to evaluate if benralizumab may be beneficial in the treatment of Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002039-27-FR	Population
239	CTIS2023-507987-38-00	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of repeating dose of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507987-38-00	Population
240	CTIS2022-503050-39-00	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with a History of Frequent Exacerbations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-503050-39-00	Population
241	CTIS2022-501344-14-00	AstraZeneca AB. 2024 Aug 21. WHO ICTRP: A study to assess efficacy and safety of benralizumab in. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501344-14-00	Population
242	PER-040-14	AstraZeneca Peru SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A randomised, double-blind, double dummy, chronic dosing (56 week) placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and safety of 3 doses of Benralizumab (medi-563) in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a history of copd exacerbations (terranova). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-14	Population
243	PER-058-13	AstraZeneca Peru SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A multicentre, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of Benralizumab (medi-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting β 2 Agonist in patients with uncontrolled asthma (sirocco). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	PER-015-15	AstraZeneca Peru SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A multicentre, randomized, parallel group, phase 3 safety extension study to evaluate the safety and tolerability of Benralizumab (medi-563) in asthmatic adults and adolescents on inhaled corticosteroid long-acting β 2 Agonist (bora). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-15	Population
245	PER-080-10	AstraZeneca Peru SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A phase 2, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of medi-563 in adults with uncontrolled asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-080-10	Population
246	CTRI/2021/10/037520	AstraZeneca Pharma India Ltd. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: A clinical trial to study the safety of Fasentra® (Benralizumab) in patients with Eosinophilic Severe Asthma in India. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/10/037520	Population
247	CTRI/2023/03/051159	AstraZeneca Pharma India Ltd. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: iOUTRUN: Patient-Reported OUTcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe Eosinophilic Asthma Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/051159	Population
248	JPRN-jRCT2080225211	Astrazeneka KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TATE. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225211	Population
249	EUCTR2019-004638-40-Outside-EU/EEA	AstraZeneca AB. 2024 Sep 9. WHO ICTRP: A study to check if benralizumab is safe and tolerated by children with for severe uncontrolled asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004638-40-Outside-EU/EEA	Population
250	EUCTR2018-002498-23-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: The Role of Benralizumab on airway Remodeling Assessed by HRCT in severe asthma (BREATH Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002498-23-IT	Population
251	NCT04108962	Baylor Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Benralizumab in the Treatment of Patients With Severe Asthma With ABPA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108962	Population
252	EUCTR2020-003358-63-DK	Bispebjerg H. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: OPTIMAL - Individualized dosetitation of biological treatment in severe asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003358-63-DK	Population
253	CTIS2024-514843-27-00	Centre Hospitalier Univ. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Predictive Signature of Benralizumab Response. BENRAPRED Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514843-27-00	Population
254	EUCTR2021-002818-13-DE	Charité-Universität. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Benralizumab tested in patients with chronic prurigo. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002818-13-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
255	NCT05528913	Charite University BG. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Benralizumab in Chronic Prurigo - Investigating Clinical Efficacy (BICPIC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528913	Population
256	DRKS00012455	Charite-Univ. 2024 Sep 17. WHO ICTRP: A mechanistic study to determine the relevance of Benralizumab targets (eosinophil-numbers and IL5-receptor) in patients with skin disorders. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012455	Population
257	NCT03473977	Children's Hospital Medical Center C. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Benralizumab for Eosinophilic Gastritis (BEGS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473977	Population
258	EUCTR2020-002165-34-FR	CHU of Nantes. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Predictive Signature of Benralizumab Response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002165-34-FR	Population
259	NL-OMON26915	Ciro. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: An exploratory study to assess the effect of benralizumab on small airway obstruction in patients with severe asthma using functional respiratory imaging. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26915	Population
260	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra U. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665141	Population
261	JPRN-UMIN000033615	Department of Respiratory Medicine UoOaEHJ. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Prospective multicenter cohort study on the efficacy and safety of benralizumab in the treatment of severe asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033615	Population
262	JPRN-jRCTs031190237	Fukunaga K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Tokyo Asthma Study; TOAST. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190237	Population
263	NCT05078281	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05078281	Population
264	NCT04718389	GlaxoSmithKline. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718389	Population
265	NL-OMON26743	GlaxoSmithKline. 2024 Jun 11. WHO ICTRP: Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26743	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
266	NL-OMON54219	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54219	Population
267	EUCTR2020-003612-28-AT	Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-AT	Population
268	EUCTR2020-003612-28-DE	Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003612-28-DE	Population
269	CTIS2023-510230-84-00	Glaxosmithkline R;Development Limited. 2024 Aug 21. WHO ICTRP: Non-inferiority study of GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510230-84-00	Population
270	NCT03733535	Grace P. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Evaluating the Effect of Benralizumab in Severe, Poorly-controlled Eosinophilic Asthma Using Inhaled Hyperpolarized 129-Xenon MRI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733535	Population
271	NCT05847452	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Beyond the Eosinophil: Understanding the Impact of Eosinophil Depletion on T2 Inflammation. (BEUTI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05847452	Population
272	JPRN-jRCT2061200026	Hibi K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200026	Population
273	JPRN-jRCT2071210014	Hibi K. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab as a Treatment Option for Patients With Bullous Pemphigoid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071210014	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	NCT04185012	Humanitas Clinical and Research Center. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: NAsal Polyps: Inflammatory & Molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04185012	Population
275	NCT04742504	Instituto de Investigaci n Sanitaria de la Fundaci3n Jim3nez D3az. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Interaction Between Benralizumab and Basophils in Eosinophilic Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04742504	Population
276	JPRN-UMIN000031951	Japanese Red Cross Medical Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Prospective study on identification of effectiveness, safety and effect predictors of benralizumab for bronchial asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031951	Population
277	NCT03627286	Johns Hopkins University. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Effect of Benralizumab in Patients With Severe Nasal Polyps. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627286	Population
278	NCT03450083	Johns Hopkins University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Benralizumab Effect on Severe Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Polyposis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450083	Population
279	NCT03183024	Jonathan AB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment of Chronic Urticarial Unresponsive to H1-antihistamines With an Anti-IL5Ralpha Monoclonal Antibody. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03183024	Population
280	JPRN-jRCT2080221534	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase IIa , double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of KHK4563. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221534	Population
281	NCT01412736	Kyowa Hakko Kirin Company L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase IIa Study of KHK4563. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412736	Population
282	NCT02772419	Kyowa Kirin Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Benralizumab (KHK4563) in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772419	Population
283	CTRI/2023/11/060194	Labcorp Drug Development India Private Limite. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NATRON). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/11/060194	Population
284	NL-OMON55135	Longziekten. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: An exploratory study to assess the effect of benralizumab on small airway obstruction in patients with severe asthma using functional respiratory imaging. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55135	Population
285	NCT03327701	Louis-Philippe B. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The Effect of Benralizumab on Exercise-induced Bronchoconstriction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327701	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
286	NCT03563066	McMaster University. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: Effect of Benralizumab in Atopic Dermatitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563066	Population
287	NCT03470311	McMaster University. 2023 Jan 30. WHO ICTRP: Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470311	Population
288	NL-OMON27637	Medical Centre. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Prediction of benralizumab response in severe asthma using clinical parameters and early treatment response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON27637	Population
289	NCT00512486	MedImmune LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Sequential Dose-Escalation Study in Subjects With Mild Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512486	Population
290	NCT00659659	MedImmune LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects of MEDI-563 in Adults With Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659659	Population
291	NCT01238861	MedImmune LLC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238861	Population
292	NCT00768079	MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered Benralizumab (MEDI-563). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768079	Population
293	NCT00783289	MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Adults With Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783289	Population
294	NCT05966584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: A Study to Prevent Rash in People Starting Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05966584	Population
295	NCT04552288	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Study of Benralizumab in People With Skin Side Effects Caused by Cancer Therapies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552288	Population
296	NCT04565483	Nantes University Hospital. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Predictive Signature of Benralizumab Response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04565483	Population
297	JPRN-UMIN000041914	National Hospital Organization. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Identification of biomarkers that predict responsiveness to Benralizumab among severe asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041914	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	NCT02130882	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Benralizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130882	Population
299	NCT03010436	National JH. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010436	Studientyp
300	EUCTR2018-003699-11-GB	NHS greater Glasgow and Clyde. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: Benralizumab Exacerbation Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003699-11-GB	Population
301	NCT04102800	NHS greater Glasgow and Clyde. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Benralizumab Exacerbation Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102800	Population
302	EUCTR2017-003665-10-GB	Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. 2020 Mrz 18. WHO ICTRP: Benralizumab and lung micro-organisms (BALM). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003665-10-GB	Population
303	JPRN-UMIN000032383	Sagamihara NH. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A study to evaluate efficacy of single dose Benralizumab (Fasenra) treatment for difficult-to-treat adult asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032383	Population
304	NCT04182802	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: MRI and Lung Function Measures of Benralizumab Response in Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04182802	Population
305	JPRN-UMIN000036256	Showa university. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	Population
306	NCT04617171	Singapore General Hospital. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Benralizumab Initiated During Severe Asthma Attack. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04617171	Population
307	EUCTR2019-003763-22-GB	Tayside Medical Sciences Centre on behalf of University of Dundee;Tayside NHS. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: Benralizumab in Severe Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003763-22-GB	Population
308	NCT05273359	Temple University. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Immunological Basis for Benralizumab Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05273359	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
309	ACTRN12619001426178	The Thoracic Society of Australia and New Zealand. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Australian Benralizumab Registry. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001426178	Population
310	NL-OMON49549	Universitair Medisch CU. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: *Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49549	Population
311	NCT04365205	University Hospital B. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Benralizumab on Airway Remodeling in Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365205	Population
312	NCT05228041	University Hospital L. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228041	Population
313	NCT06501807	University Hospital L. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: BIOlogics in Severe Nasal POLyposis SurvEy.: a French Registry. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06501807	Population
314	EUCTR2018-002292-18-FR	University Hospital of Montpellier. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Benralizumab responders and eosinophilic asthma patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002292-18-FR	Population
315	EUCTR2018-000578-31-DE	University Medicine Rostock. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Impact of benralizumab treatment on asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000578-31-DE	Population
316	NCT06385236	University of California SD. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Leveraging Pharmacogenomics in Asthma for Predication, Mechanism and Endotyping. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06385236	Population
317	ACTRN12621000113853	University of Newcastle. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Effect of mepolizumab on alternative functions of eosinophils in severe eosinophilic asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000113853	Population
318	NCT04098718	University of Oxford. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Acute Exacerbations Treated With BenRALizumab (The ABRA Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04098718	Population
319	NCT03652376	University of Rostock. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact of Benralizumab Treatment on Circulating Dendritic Cells in Patients With Eosinophilic Asthma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652376	Population

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

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 4-127 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 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MANDARA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchungen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab 30 mg gegenüber Mepolizumab 300 mg, verabreicht als s. c.-Injektion Q4W, bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA unter Glukokortikoidtherapie mit oder ohne stabile immunsuppressive Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>DB-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer:in) • Verblindung: doppelblind • Studienhorizont: 52 Wochen • Design: zweiarmig, aktiv-kontrolliert • Studienorganisation: multizentrisch • Phase: III <p>OLE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation: einarmiger Studienteil, nicht randomisiert, roll-over • Verblindung: offen • Studienhorizont: mind. 1 Jahr • Design: einarmig (roll-over), offen • Studienorganisation: multizentrisch • Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen des CSP:</p> <p>Amendment 1 (27. März 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine relevanten Änderungen <p>Amendment 2 (04. August 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von Hinweisen, wie die Studie im Falle einer schwerwiegenden Unterbrechung (bspw. aufgrund von COVID-19 Regelungen) fortgesetzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden kann, und von Maßnahmen zur Gewährleistung der Studienkontinuität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Häufigkeit der Spirometrie-Bewertungen auf 12-wöchige Intervalle (Visite 2, 6, 9, 13, 16, 17) in der DB-Phase. • Ergänzung zum Ausschlusskriterium Nr. 14: "Einnahme anderer im Verkehr oder in der Prüfung befindlicher biologischer Produkte innerhalb von 4 Monaten oder 5 HWZ vor dem Screening, je nachdem, was länger ist" • Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 22: "Einnahme eines nicht-biologischen Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 HWZ vor dem Screening (Visite 1), je nachdem was länger ist." • Abschnitt 8.4.2.1: Textänderung: "Wenn eine Patientin während des Studienverlaufs schwanger wird, sollte das IP temporär zurückgehalten werden. In einem Gespräch zwischen Prüfarzt/Prüfärztin und Studienarzt/Studienärztin muss entschieden werden, ob die Therapiefortsetzung mit dem IP oder das Absetzen im besten Interesse der Patientin ist." • Textänderung Abschnitt 7.1 Patient:innen beenden in den folgenden Situationen die IP-Behandlung: Schwangerschaft <p>Amendment 3 (24. Februar 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine relevanten Änderungen <p>Amendment 4 (11. April 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Plans mit Bewertungen, die ab Jahr 4 in der OLEe durchgeführt werden, um die Kontinuität der Behandlung nach Jahr 3 der OLE zu gewährleisten, sofern noch nicht alle Patient:innen mind. 1 Jahr mit OL-Benralizumab behandelt wurden. • Ein sekundäres Studienziel wurde geändert und ein entsprechender sekundärer Endpunkt präzisiert und entsprechende sekundäre Endpunkte hinzugefügt, um den steroidsparenden Behandlungseffekt zu zeigen. • Ein sekundäres Studienziel wurde hinzugefügt und seine Herleitung dargestellt. <p>Änderungen des SAP:</p> <p>Nach der Entblindung der Daten wurden keine Änderungen an den im SAP Amendment 1 definierten Analysen vorgenommen.</p> <p>Amendment 1 (04. Juli 2023)</p> <p>Vor der Entblindung der Studiendaten vorgenommene Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Endpunkte wurden dem sekundären Studienziel "Bewertung der Auswirkungen von Benralizumab auf die in den Wochen 48 bis 52 erforderliche Kortikosteroiddosis im Vergleich zu Mepolizumab"

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hinzugefügt, um die Änderungen im CSP-Amendement 4 umzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein sekundäres Studienziel und ein entsprechender Endpunkt wurden hinzugefügt: "Bewertung des klinischen Nutzens von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab". • OCS-Berechnung. Alle systemisch verabreichten Kortikosteroide wurden in die Berechnung der täglichen Prednisolon/Prednison-Dosis einbezogen, unabhängig vom Grund der Verabreichung. Die Kortikosteroid-Umrechnungsfaktoren werden unabhängig von der Art der Verabreichung verwendet, um jede Kortikosteroiddosis in eine Prednison-Äquivalentdosis umzurechnen. • Ergänzung einer Sensitivitätsanalyse für OCS, die zur Behandlung von EGPA eingesetzt werden. • Ergänzung einer Sensitivitätsanalyse zum Umkehrpunkt des historischen Placebo-Vergleichs. • Die Gesamtdauer der dauerhaften Remission wurde berechnet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Zulassungskriterien, die bei der Visite 1 nicht bestätigt werden können, müssen am Ende des Screeningzeitraums (d. h. zu Beginn der Studie (Visite 2)) vor der Randomisierung verifiziert werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung zu obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. 2. Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung ≥ 18 Jahre 3. Patient:innen mit dokumentierter EGPA-Diagnose: mind. 6 Monate vor Screening-Visite (Visite 1), basierend auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von: Asthma plus nachgewiesener Eosinophilie ($> 1,0 \times 10^9/L$ und/oder $> 10\%$ der Leukozyten) plus Nachweis von mind. 2 der folgenden Merkmale: <ol style="list-style-type: none"> a. Biopsie mit histopathologischem Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis ODER perivaskulären eosinophilen Infiltration ODER eosinophilen granulomatösen Entzündung b. Mono- oder Poly-Neuropathie (motorisches Defizit oder Nervenleitungsstörung) c. Lungeninfiltrate, nicht festsitzend d. Anomalie der Nasennebenhöhlen e. Kardiomyopathie (EKG oder MRT) f. Glomerulonephritis (Hämaturie, Erythrozyteneinschlüsse, Proteinurie) g. Alveoläre Blutung (bronchoalveoläre Lavage) h. Tastbare Purpura

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>i. Positiver Test von ANCA-Immunfluoreszenz und/oder von MPO- und/oder PR3-Antikörpern</p> <p>4. Krankheitsgeschichte mit rezidivierender ODER refraktärer Erkrankung.</p> <p><u>Rezidivierende Erkrankung:</u> mind. ein bestätigtes EGPA-Rezidiv (Erhöhung der OCS-Dosis, Einleitung/ Erhöhung der Dosis eines Immunsuppressivums oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre erlitten haben, das mind. 12 Wochen vor Screening (Visite 1) auftrat, während sie eine Prednisolondosis (oder Äquivalent) von $\geq 7,5$ mg/Tag erhielten.</p> <p>Abweichende Definition einer rezidivierenden Erkrankung in Japan: mind. ein bestätigtes EGPA-Rezidiv (Erhöhung der OCS-Dosis, Verabreichung von i. v.-Prednisolon (oder Äquivalent), Einleitung/Erhöhung der Dosis eines Immunsuppressivums, Einleitung/ Erhöhung der Dosis von i. v.-Ig oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre erlitten haben, das mindestens 12 Wochen vor dem Screening (Visite 1) auftrat, während sie eine Prednisolondosis (oder ein Äquivalent) von $\geq 7,5$ mg/Tag erhielten.</p> <p><u>Refraktäre Erkrankung:</u> Entweder: Nichterreichen einer Remission innerhalb der letzten 6 Monate vor Visite 1 (BVAS [Skala 0-63] = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent) nach einer Induktionsbehandlung mit einem Standardschema, das mind. 3 Monate lang verabreicht wurde.</p> <p>Hinweis:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Patient:innen, die ein CYC-Induktionsschema erhalten haben, können mindestens 2 Wochen nach der letzten täglichen oralen CYC-Dosis oder 3 Wochen nach der letzten gepulsten intravenösen CYC-Dosis vor Baseline (Visite 2) eingeschlossen werden, wenn die Gesamtzahl der Leukozyten vor der Randomisierung $\geq 4 \times 10^9/L$ ist (falls erforderlich, im örtlichen Labor getestet). b. Patient:innen, die eine Azathioprin-, Methotrexat- oder Mycophenolatmofetil-Induktionsbehandlung erhalten haben, können eingeschlossen werden, wenn sie mind. 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) eine stabile Dosis erhalten haben. c. Patient:innen, die eine Induktionsbehandlung mit Kortikosteroiden allein erhalten haben, können nur eingeschlossen werden, wenn sie nach 3 Monaten Behandlung keine Remission erreicht haben und die Kortikosteroiddosis ≥ 15 mg/Tag Prednisolon in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) beträgt.</p> <p>Oder: Innerhalb von 6 Monaten vor Screening (Visite 1) erneutes Auftreten von EGPA-Symptomen (die nicht notwendigerweise der Protokolldefinition eines Rezidivs entsprechen), während OCS ausgeschlichen wurde und zwar bei einer Dosis von $\geq 7,5$ mg/Tag Prednisolon oder einem Äquivalent.</p> <p>5. Therapie mit Kortikosteroiden: Die verordnete Dosis von oralem Prednisolon oder Prednison muss stabil sein (d. h. keine Dosisanpassung) und darf $\geq 7,5$ mg/Tag, aber nicht > 50 mg/Tag betragen und zwar für mind. 4 Wochen vor Baseline (Visite 2). Andere stabile OCS-Dosen als Prednisolon oder Prednison können zulässig sein, müssen aber mit dem Studienarzt von AstraZeneca besprochen werden.</p> <p>6. Immunsuppressive Therapie: Falls eine immunsuppressive Therapie (außer CYC) durchgeführt wird, muss die Dosierung in den letzten 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) stabil sein. Hinweis: Die Dosis der Immunsuppressiva darf die in der klinischen Praxis verwendeten Höchstdosen nicht überschreiten.</p> <p>7. EKG-Auswertung beim Screening (Visite 1): QTcF < 450 msec oder QTcF < 480 msec bei Patient:innen mit Schenkelblock</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTc ist das um die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall nach der Formel von Fridericia • Für die Datenanalyse wird QTcF als primäre Größe verwendet, obwohl Daten mit beiden Korrekturformeln erhoben und analysiert werden. • Die QTc sollte auf gemittelten QTc-Werten von dreifachen EKGs basieren, die über einen kurzen Aufzeichnungszeitraum erhalten wurden. • QTcF wird für die Eignung der Patient:innen verwendet. <p>Reproduktion</p> <p>8. Negativer Serumschwangerschaftstest für WOCBP beim Screening (Visite 1)</p> <p>9. WOCBP müssen sich verpflichten, ab der Randomisierung während der gesamten Studiendauer und für mind. 12 Wochen nach der letzten Dosis des IP eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anzuwenden (vom Prüfarzt/Prüfärztin bestätigt). Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte (Östrogen- und Gestagen-haltige) hormonelle Kontrazeptiva in Verbindung mit einer Ovulationshemmung - oral, intravaginal oder transdermal • Ausschließlich Gestagen-haltige hormonelle Kontrazeption in Verbindung mit einer Ovulationshemmung (oral, injizierbar oder implantierbar)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Intrauterinpeessar • Intrauterines Hormonfreisetzungssystem • Beidseitiger Eileiterverschluss • Sexuelle Abstinenz, d. h. Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr (die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin bewertet werden) • Vasektomierter Sexualpartner (vorausgesetzt, der Partner ist der einzige Sexualpartner der WOCBP-Studienpatientin und der vasektomierte Partner hat eine medizinische Beurteilung des chirurgischen Erfolgs erhalten) • Nicht gebärfähige Frauen sind definiert als Frauen, die entweder dauerhaft sterilisiert sind (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie) oder die postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie vor dem geplanten Datum der Randomisierung ≥ 12 Monate lang amenorrhöisch waren, ohne dass es eine andere medizinische Ursache gab. Es gelten die folgenden altersspezifischen Anforderungen: <ul style="list-style-type: none"> • Frauen im Alter von < 50 Jahren gelten als postmenopausal, wenn sie nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung mind. 12 Monate lang amenorrhöisch waren und ihr FSH-Wert im postmenopausalen Bereich liegt. WOCBP zu behandeln. • Frauen ≥ 50 Jahre gelten als postmenopausal, wenn sie nach Absetzen aller exogenen Hormonbehandlungen mind. 12 Monate lang amenorrhöisch waren. <p>Andere:</p> <p>In Frankreich kommt ein/e Patient:in nur dann für die Teilnahme an dieser Studie in Frage, wenn er/sie entweder einer Sozialversicherungskategorie angehört oder diese in Anspruch nimmt.</p> <p>Einschlusskriterien, die bei Baseline (Visite 2) bestätigt/erneut bestätigt werden müssen</p> <p>Die folgenden Kriterien müssen vor der Randomisierung überprüft werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid- und immunsuppressive Therapie: orales Prednisolon/Prednison ($\geq 7,5$ mg/Tag) und immunsuppressive Therapie (falls eingenommen) seit mindestens 4 Wochen vor Baseline stabil (Visite 2). • keine Anzeichen für klinisch bedeutsame Anomalien in der hämatologischen, biochemischen oder Urinanalyse beim Screening (Visite 1), nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausnahmen: Nur Patient:innen, die ein CYC-Induktionsschema erhalten haben, können mind. 2 Wochen nach der letzten Dosis von täglichem oralem CYC oder 3 Wochen nach der letzten Dosis von gepulstem i. v. CYC randomisiert werden, wenn die gesamten WBC $\geq 4 \times 10^9/L$ ist (ggf. im örtlichen Labor getestet; die Ergebnisse müssen vor Baseline (Visite 2) vorliegen und nur in der Ausgangsdokumentation festgehalten werden).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktion: beim Screening (Visite 1) oder bei erneuter Untersuchung vor Visite 2, falls zutreffend: <ul style="list-style-type: none"> • ALT $< 3 \times ULN$ • AST $< 3 \times ULN$ • Alkalische Phosphatase $\leq 2,0 \times ULN$ • Bilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ (isoliertes Bilirubin $> 1,5 \times ULN$ ist akzeptabel, wenn es fraktioniert ist und das direkte Bilirubin $< 35 \%$ beträgt). • keine Hinweise auf statistisch signifikante Anomalien des dreifachen 12-Kanal-EKG zum Screening (Visite 1). • Refraktäre Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die ein Azathioprin-, Methotrexat- oder Mycophenolatmofetil-Induktionsschema erhalten haben, können eingeschlossen werden, wenn sie mind. 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) eine stabile Dosis erhalten haben. ○ Patient:innen, die ein Induktionsschema mit Kortikosteroiden allein erhalten haben, können eingeschlossen werden, wenn sie nach 3 Monaten Behandlung keine Remission erreicht haben UND die Kortikosteroiddosis ≥ 15 mg/Tag Prednisolon während der letzten 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) beträgt. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Medizinische Bedingungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GPA oder mikroskopische Polyangiitis. 2. organschädigende EGPA gemäß den Kriterien der EULAR, d. h. Organversagen aufgrund aktiver Vaskulitis, Kreatinin $> 5,8$ mg/dL (> 513 μmol/L) innerhalb von 3 Monaten vor Screening (Visite 1) und bis zur Randomisierung (Visite 2). 3. Lebensbedrohende EGPA, definiert als eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor Screening (Visite 1) und bis Randomisierung (Visite 2). <ul style="list-style-type: none"> ○ Intensivpflege erforderlich ○ Schwere alveoläre Blutung oder Hämoptyse, die eine Transfusion oder Beatmung erfordert, oder Hämoglobin < 8 g/dL (< 80 g/L) oder Abfall des Hämoglobins > 2 g/dL (> 20 g/L) über einen Zeitraum von 48 Stunden aufgrund alveolärer Blutung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Schnell fortschreitende Glomerulonephritis mit Kreatinin > 2,5 mg/dL (> 221 µmol/L) oder Anstieg des Kreatinins > 2 mg/dL (> 177 µmol/L) innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden ○ Schwere gastrointestinale Beteiligung, z. B. Gangrän, Blutungen, die eine Operation erfordern ○ Schwere Beteiligung des ZNS ○ Schwere Herzbeteiligung, z. B. lebensbedrohende Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz: Ejektionsfraktion < 20 %, NYHA-Klasse III/IV, akuter Herzinfarkt <p>4. Maligne Erkrankungen derzeitig oder in der Vorgeschichte, ausgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die an einem Basalzellkarzinom, einem lokalisierten Plattenepithelkarzinom der Haut oder einem In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses erkrankt waren, sind teilnahmeberechtigt, sofern die/der Patient:in in Remission ist und die kurative Therapie mind. 12 Monate vor Screening (Visite 1) abgeschlossen wurde. ○ Patient:innen mit anderen bösartigen Erkrankungen sind teilnahmeberechtigt, sofern die/der Patient:in in Remission ist und die kurative Therapie mind. 5 Jahre vor dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde. <p>5. Instabile Lebererkrankung (Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltende Gelbsucht), Zirrhose und bekannte Gallenanomalien (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatischer Gallensteine)</p> <p>6. Patient:innen mit schweren oder klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen, die mit der Standardbehandlung nicht kontrolliert werden können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Ejektionsfraktion < 30 % ODER • Schwere Herzinsuffizienz, die der NYHA-Klasse IV entspricht ODER • Krankenhausaufenthalt in den 12 Monaten vor dem Screening (Visite 1) wegen schwerer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III ODER • Angina, die innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening (Visite 1) und bis zur Randomisierung (Visite 2) diagnostiziert wurde. <p>7. Chronische oder laufende aktive Infektionskrankheit, die eine systemische Behandlung erfordert.</p> <p>8. Parasitäre Helmintheninfektion, die innerhalb von 6 Monaten vor Screening (Visite 1) und bis zur Randomisierung (Visite 2) diagnostiziert wurde und die nicht mit einer Standardtherapie behandelt wurde oder auf eine solche nicht ansprach.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Hepatitis-Status: Chronisch stabile Hepatitis B und C (einschließlich positiver Tests auf HBsAg oder Hepatitis-C-Antikörper) oder andere stabile chronische Lebererkrankungen sind zulässig, wenn die/der Patient:in ansonsten die Zulassungskriterien erfüllt. Eine stabile chronische Lebererkrankung sollte im Allgemeinen durch das Fehlen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder anhaltender Gelbsucht oder Zirrhose definiert sein.</p> <p>10. Bekannte Immundefizienzstörung in der Krankheitsgeschichte, inkl. eines positiven HIV-Tests.</p> <p>11. Bekannte Allergie, Unverträglichkeit oder Anaphylaxie gegen eine biologische Therapie oder einen Impfstoff in der Krankengeschichte.</p> <p>12. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der IP-Formulierung.</p> <p>13. Patient:innen mit bekannten, bestehenden, klinisch bedeutsamen endokrinen, Autoimmun-, Stoffwechsel-, neurologischen, renalen, gastrointestinalen, hepatischen, hämatologischen, respiratorischen oder sonstigen Systemanomalien, die nicht mit EGPA in Verbindung stehen und mit der Standardbehandlung nicht kontrolliert werden können. Klinisch bedeutsame abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung, den Vitalparametern, der Hämatologie, der klinischen Chemie oder der Urinanalyse während der Screening-/Run-in-Phase, die nach Ansicht des Prüfarztes/der Prüfarztin die/den Patient:in aufgrund ihrer/seiner Teilnahme an der Studie gefährden oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit der/des Patient:in, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnten.</p> <p>Vorherige/begleitende Therapie</p> <p>14. Patient:innen, die eines der Folgenden erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OCS-Dosis von > 50 mg/Tag Prednisolon/Prednison im Zeitraum von 4 Wochen vor Baseline (Visite 2) ○ i. v.-, i. m.- oder s. c.-Kortikosteroide im 4-Wochen-Zeitraum vor Baseline (Visite 2) ○ Omalizumab innerhalb von 130 Tagen vor Screening (Visite 1) ○ Orales CYC innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline (Visite 2) und i. v. CYC innerhalb von 3 Wochen vor Baseline (Visite 2). ○ Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor Screening (Visite 1); zusätzlich muss die/der Patient:in eine Verbesserung der peripheren B-Zellzahl in den Normalbereich haben. ○ i. v.- oder s. c.-Immunglobulin innerhalb von 30 Tagen vor Screening (Visite 1) ○ Interferon-α innerhalb von 6 Monaten vor Screening (Visite 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Therapie innerhalb von 12 Wochen vor Screening (Visite 1) ○ Anti-CD52 (Alemtuzumab) innerhalb von 6 Monaten vor Screening (Visite 1) ○ Jegliche vorherige oder laufende Behandlung mit Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab oder Benralizumab, entweder in Vertrieb oder in Prüfung befindlich. ○ Erhalt anderer im Vertrieb oder in der Erprobung befindlicher biologischer Präparate innerhalb von 4 Monaten oder 5 HWZ vor Screening, je nachdem, was länger ist. <p>Andere Ausschlussgründe</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeiter:innen von AstraZeneca und/oder Mitarbeiter:innen am Studienort). 16. Beurteilung durch den Prüfarzt/der Prüfarztin, dass die/der Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass die/der Patient:in die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält. 17. Frühere Randomisierung in der vorliegenden Studie. 18. Die/der Patient:in nimmt derzeit an einer anderen klinischen Interventionsstudie teil (Textzusatz für Frankreich: mit Ausnahme von "Register"/ "Kohorten"-Studien, die regelmäßige biologische Probenahmen und/oder Patientenfragebögen umfassen können, bei denen jedoch kein anderes nicht zugelassenes Prüfpräparat verabreicht wird). 19. Nur für Frauen: Derzeit schwanger, stillend oder laktierend. Patientinnen, die planen, während der Studienteilnahme schwanger zu werden, sollten nicht eingeschlossen werden. Beim Screening (Visite 1) wird ein Serumschwangerschaftstest bei WOCBP durchgeführt, und bei jedem Behandlungsbesuch vor der Verabreichung des IP muss ein Urinschwangerschaftstest bei WOCBP durchgeführt werden. 20. Andere Laborparameter, die beim Screening (Visite 1) und bei erneuten Tests (falls zutreffend) vor Visite 2 ausgeschlossen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin > 2,5 mg/dL (221 µmol/L) ○ WBC < 4 × 10⁹/L ○ Thrombozytenzahl < 120.000/mm³ ○ Hämoglobin < 8 g/dL (< 80 g/L) 21. Vorgeschichte (oder Verdacht) von Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor Screening (Visite 1). 22. Anderes nicht-biologisches Prüfpräparat: Erhalt eines nicht-biologischen Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 HWZ vor Screening (Visite 1), je nachdem, was länger ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23. Patient:innen, die nachweislich nicht in der Lage sind, der Arzneimittelverordnung und/oder den Empfehlungen des Arztes zu folgen.</p> <p>24. ALT- oder AST-Spiegel $\geq 3 \times$ ULN, bestätigt während des Screenings (falls zutreffend) durch wiederholte Tests. Ein kurzzeitiger Anstieg des AST-/ALT-Spiegels, der sich bis zur Randomisierung zurückbildet, ist akzeptabel, wenn die/der Patient:in nach Ansicht des Prüfarztes/der Prüfarztin keine aktive Lebererkrankung hat und die anderen Kriterien erfüllt.</p> <p>25. Klinisch bedeutsame abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung, den Vitalparametern, der Hämatologie, der klinischen Chemie oder der Urinanalyse während der Screening-/Run-in-Phase, die nach Ansicht des Prüfarztes/der Prüfarztin die/den Patient:in aufgrund ihrer/seiner Teilnahme an der Studie gefährden oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit der/des Patient:in die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnten. Jede andere medizinische Erkrankung, die eine Studienteilnahme ausschließt.</p> <p>26. Erhalt von Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Screening (Visite 1).</p> <p>27. Erhalt von abgeschwächten Lebendimpfstoffen 30 Tage vor Screening (Visite 1).</p> <p>Ausschlusskriterien, die bei Baseline (Visite 2) bestätigt/erneut bestätigt werden müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die zwischen Screening (Visite 1) und Baseline (Visite 2) eines der Arzneimittel des Ausschlusskriteriums 14 erhalten. • Andere ausgeschlossene Laborparametern, wie in Ausschlusskriterium 20 definiert, bei erneuter Untersuchung (falls zutreffend) vor der Visite 2.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studienorganisation. Insgesamt wurden 157 Patient:innen aus 50 Zentren in 9 Ländern in die Studie aufgenommen. Die Patient:innen wurden randomisiert entweder mit Benralizumab 30 mg (70 Patient:innen) oder Mepolizumab 300 mg (70 Patient:innen) behandelt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>RCT Phase (52 Wochen)</p> <p>Benralizumab-Arm (letzte Dosis in Woche 48):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benralizumab 30 mg, 1 mL s. c. Q4W • Placebo zu Mepolizumab, 3 x 1 mL s. c. Q4W <p>Mepolizumab-Arm (letzte Dosis in Woche 48)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab 300 mg, 3 x 1 mL (100 mg) s. c. Q4W • Placebo zu Benralizumab, 1 mL s. c. Q4W <p>OLE-Phase (mind. 1 Jahr)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benralizumab 30 mg 1 mL s. c. Q4W
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>RCT-Phase</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: Anteil Patient:innen, die eine Remission, definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag, in W36 und in W48 erreichen. • Supportivanalyse: Anteil Patient:innen, die eine Remission, definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag, in W36 und in W48 erreichen. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte akkumulierte Dauer der Remission für die folgenden Kategorien: 0 W, > 0 bis < 12 W, 12 bis < 24 W, 24 bis < 36 W, ≥ 36W (Definitionen nach Haupt- und Supportivanalyse). • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EGPA-Rezidiv, wobei ein Rezidiv definiert wurde als: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktive Vaskulitis (BVAS > 0) ODER ○ aktive Asthmasymptome und/oder -zeichen mit Verschlechterung des ACQ-6-Scores ODER ○ aktive Nasen- und/oder Nasennebenhöhlen-erkrankung, mit Verschlechterung bei mind. einer der Sinunasalen Symptomfragen <p>UND:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ eine OCS-Dosiserhöhung auf > 4 mg/Tag ODER ○ eine Dosiserhöhung oder Ansetzen einer immunsuppressiven Therapie ODER ○ Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit einer EGPA-Verschlechterung <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf der durchschnittlichen täglichen OCS-Dosis in W49 bis W52: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patient:innen in jeder Kategorie: 0 mg; > 0 bis ≤ 4 mg; > 4 bis ≤ 7,5 mg, und > 7,5 mg ○ Anteil der Patient:innen in jeder Kategorie mit prozentualer Reduktion gegenüber Baseline: keine Reduktion oder Abbruch der Behandlung; < 25 % Reduktion; 25 % bis < 50 % Reduktion; 50 % bis < 75 % Reduktion; 75 % bis < 100 % Reduktion; 100 % Reduktion ○ Anteil der Patient:innen mit einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber Baseline ○ Anteil der Patient:innen mit 100 % Reduktion gegenüber Baseline ○ Anteil der Patient:innen mit Reduktion auf ≤ 4 mg • Anteil der Patient:innen, die einen klinischen Nutzen erzielt haben, definiert als Erfüllung <u>eines</u> der folgenden Kriterien. Anteil der Patient:innen, die ein vollständiges Ansprechen erreicht hatten, definiert als Erfüllung <u>aller</u> der folgenden Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Remission (Definitionen der Haupt- und Supportivanalysen) zu einem beliebigen Zeitpunkt in der DB-Phase ○ Reduktion der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis um $\geq 50\%$ in W49 bis W52 ○ EGPA-Rezidivfreiheit während der DB-Phase ● Jährliche Rezidivrate ● Anteil der Patient:innen, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission erreicht hatten und für den Rest der DB-Phase in Remission blieben (Definitionen nach Haupt- und Supportivanalysen) ● BVAS, VDI, Lungenfunktionstests, Asthmasymptome (ACQ-6), Sinusale Symptome (einschließlich SNOT-22-Fragebogen), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), PGI-S, WPAI und Eosinophilenzahl im Blut wurden als Veränderung zur Baseline über die 52-wöchigen DB-Phase bewertet. Der PGIC wurde bei jeder wöchentlichen Bewertung zwischen der Visite 2 und 4 als Anteil der Responder bewertet. <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand von UE, Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, klinischer Laborwerte und EKG bewertet. ● Zu den Bewertungen der UE gehörten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten/Häufigkeit ○ Zusammenhang mit dem IP nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin ○ Intensität ○ Schweregrad ○ Tod ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ andere statistisch signifikante UE ● Benralizumab-Konzentrationen im Serum ● Anti-Benralizumab-Antikörper und neutralisierende Antikörper <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kumulative OCS-Einnahme, gemessen als AUC der täglichen OCS-Dosis, über die 52-wöchige DB-Phase ● Anzahl der EGPA-bedingten Krankenhausaufenthalte; Dauer des Krankenhausaufenthalts; Tage auf der Intensivstation; Anzahl der EGPA-bedingten Visiten in der Notaufnahme; Anzahl der EGPA-bedingten ambulanten Visiten (nach Art); Anzahl der EGPA-bedingten Verfahren/Tests ● Biomarker für Entzündungen, z. B. CRP und ESR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Explorative Biomarker im Serum, Vollblut, Nasensekret, Gewebebiopsien und Sputum (nur mechanistische Teilstudie) ● Patientenbefragungen zur Beschreibung der Erfahrungen und des Behandlungsnutzens (Teilstudie) <p>OLE-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remission, Rezidiv, OCS-Einsatz ● Asthma-Symptome (ACQ-6), Sinusale Symptome (inkl. SNOT-22-Fragebogen), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) und WPAI ● Sicherheit und Verträglichkeit, Auswertungen analog der DB-Phase ● EGPA-bedingten Krankenhausaufenthalte, Auswertungen analog der DB-Phase ● Biomarker für Entzündungen, z. B. CRP und ESR <ul style="list-style-type: none"> ○ Explorative Biomarker im Serum
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße der Studie basiert auf der Annahme, dass Mepolizumab und Benralizumab jeweils eine Remissionsrate von 32 % aufweisen; Eine Fallzahl von 140 Patient:innen liefert eine Power von ~90 % zum Nachweis der Nichtunterlegenheit (NI) mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von -25 % bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 %. Damit die Studie positiv ausfällt, muss die untere 95 %ige 2-seitige Konfidenzgrenze für den Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab über der NI-Spanne von -25 % liegen.</p> <p>Wenn für den primären Endpunkt NI nachgewiesen wird, wird das gleiche logistische Regressionsmodell zur Bewertung der NI verwendet, um die Überlegenheit von Benralizumab gegenüber Mepolizumab auf dem 2-seitigen 0,05-Niveau zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden keine Zwischenanalysen und kein vorzeitiger Studienabbruch statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT/RTSM.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Region stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ● Nordamerika ● Japan

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Rest der Welt
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 Randomisierung erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Die Randomisierungscodes wurden in jedem Stratum streng sequenziell vergeben, sobald die Patient:innen für die Randomisierung in Frage kamen. Der Randomisierungscodes wurde anhand einer von einem computergestützten System erstellten Randomisierungsliste zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Der Randomisierungscodes wird anhand einer von einem computergestützten System erstellten Randomisierungsliste zugewiesen.
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?	<ul style="list-style-type: none"> a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-zu-Benralizumab-Lösung wird visuell mit der Benralizumab-Lösung abgeglichen. Die Placebo-zu-Mepolizumab-Lösung wird visuell mit der Mepolizumab-Lösung abgeglichen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung des Anteils der Patient:innen mit einer Remission in W36 und 48 wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Kovariablen Behandlungsarm, OCS-Tagesdosis bei Baseline (kontinuierlich), BVAS-Wert bei Baseline (kontinuierlich) und Region verwendet. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Zur Analyse der Gesamtdauer der Remission und der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis in W48 und W52 und für die prozentuale Verringerung der durchschnittlichen OCS-Tagesdosis in W49-52 im Vergleich zur Baseline wurde ein proportionales Odds-Modell verwendet. Das Modell beinhaltete den Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die BVAS-Werte bei Baseline und die Region als Kovariaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum ersten Rezidiv und die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme der Eosinophilenzahl im Blut auf ≤ 30 Zellen/μL wurden mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert. Der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, die BVAS-Werte bei Baseline und die Region wurden als Kovarianten in das Modell aufgenommen. Ein Kaplan-Meier Plot wurde für die graphische Darstellung verwendet. • Zur Analyse der jährlichen Rezidivrate wurde ein negatives Binomialmodell verwendet. Das Modell inkludierte den Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, den BVAS bei Baseline und die Region als Kovarianten. Der Logarithmus der entsprechenden Follow-Up Zeit der/des Patient:in bis zur Woche 52 wurde als Offset-Variable im Modell verwendet. • Für die Analysen des Anteils an Patient:innen mit einem klinischen Vorteil, mit Remission innerhalb der ersten 24 Wochen und des Verbleibs in der Remission für den Rest der RCT-Phase und mit ACQ-6-Ansprechen wurden logistische Regressionen verwendet. Das Modell enthielt die Kovariablen Behandlungsarm, OCS-Tagesdosis bei Baseline, BVAS bei Baseline und Region. • Der Anteil der Patient:innen, die eine Abnahme der Eosinophilenzahl im Blut von ≤ 30 Zellen/μL erfahren, wurde zu jedem Zeitpunkt mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariablen Behandlungsarm, OCS-Tagesdosis bei Baseline, BVAS bei Baseline, Eosinophilenzahl im Blut bei Baseline und Region. • Die Veränderung der BVAS-Werte bei den einzelnen Visiten gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse mit wiederholten Messungen analysiert, bei der der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, die BVAS-Werte bei Baseline, die Region, die Visite und die Visite nach Behandlungsgruppe als Kovarianten berücksichtigt wurden. • Die Veränderung der VDI-Werte bei den einzelnen Visiten gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse mit wiederholten Messungen analysiert, bei der der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, die BVAS-Werte bei Baseline, die Region, Baseline VDI, die Visite und die Visite nach Behandlungsgruppe als Kovarianten berücksichtigt wurden. • Veränderung von Baseline der PRO-Endpunkte (ACQ-6, SF-36v2 und SNOT-22) wurden mit einer ANCOVA-Analyse mit wiederholten Messungen analysiert. Der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, der BVAS-Wert bei Baseline, Region,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der jeweilige PRO Wert bei Baseline, Zeitraum und Zeitraum nach Behandlungsarm als Kovarianten im Modell.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung der log-transformierten Eosinophilenzahl im Blut nach Zeitpunkten wurde mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse mit wiederholten Messungen analysiert, wobei der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, der BVAS-Wert bei Baseline, die Region, die Eosinophilenzahl im Blut zur Baseline, der Zeitpunkt und der Zeitpunkt nach Behandlungsarm als Kovarianten berücksichtigt wurden. • Die Veränderung des Pre-BD FEV1 gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse mit wiederholten Messungen analysiert, wobei der Behandlungsarm, die OCS-Tagesdosis bei Baseline, der BVAS-Wert bei Baseline, die Region, der Pre-BD FEV1 bei Baseline, der Zeitpunkt und der Zeitpunkt nach Behandlungsarm als Kovarianten berücksichtigt wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verwendung der Per-Protocol-Population, bei der Patient:innen aufgrund wichtiger Protokollabweichungen in Bezug auf die Wirksamkeit ausgeschlossen wurden, 2. Verwendung des zur Behandlung der EGPA verabreichten Kortikosteroids zur Berechnung der täglichen OCS-Dosis und zur Ableitung der Remissionsvariable <p>Die Sensitivitätsanalyse wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>Um die Einheitlichkeit des festgestellten Gesamteffekts der Behandlung auf die primäre Wirksamkeitsvariable zu untersuchen, wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Body Mass Index ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$, $> 30 \text{ kg/m}^2$), • Eosinophilenzahl im Blut zur Baseline ($< 150 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ vs. $\geq 150 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$) • OCS-Einsatz zur Baseline ($< 12 \text{ mg/Tag}$ vs. $\geq 12 \text{ mg/Tag}$) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Altersgruppe (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) • Region (Nordamerika vs. Japan vs. Rest der Welt) • Zeit seit EGPA-Diagnose (≤ 4 vs. > 4 Jahre) • Anwendung einer immunsuppressiven Therapie zur Baseline (ja vs. nein) • VDI-Baselinewert (< 5 vs. ≥ 5) • Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ANCA-positiver Status (ja (entweder positiv in der Vergangenheit oder positiv beim Screening) vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Gesamt: n=140 Benralizumab: n=70 Mepolizumab: n=70</p> <p>b) Gesamt: n=140 Benralizumab: n=70 Mepolizumab: n=70</p> <p>c) Gesamt: n=140 Benralizumab: n=70 Mepolizumab: n=70</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Benralizumab-Arm Behandlungsabbruch: n=1 (1,4 %) Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer:inentscheidung: n=1 (1,4 %) <p>Studienabbruch: n=1 (1,4 %) Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> COVID-19 Pandemie: n=1 (1,4 %) <p>Ein/e Patient:in brach sowohl die Behandlung als auch die Studie ab.</p> <p>Mepolizumab-Arm Behandlungsabbruch: n=3 (4,3 %) Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer:inentscheidung: n=2 (2,9 %) UE: n=1 (1,4 %) <p>Studienabbruch: n=3 (4,3 %) Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> UE: n=1 (1,4 %) Teilnehmer:inentscheidung: n=1 (1,4 %) Andere: n=1 (1,4 %) <p>Drei Patient:innen brachen sowohl die Behandlung als auch die Studie ab.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme erste:r Teilnehmer:in: 29. Oktober 2019 Letzte Visite des:r letzten Teilnehmers:in in der DB-Phase: 10. August 2023 Datenbankschluss: 10. August 2023 OLE: laufend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Der DB-Phase der Studie wurde Protokoll-konform abgeschlossen. Die OLE ist laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

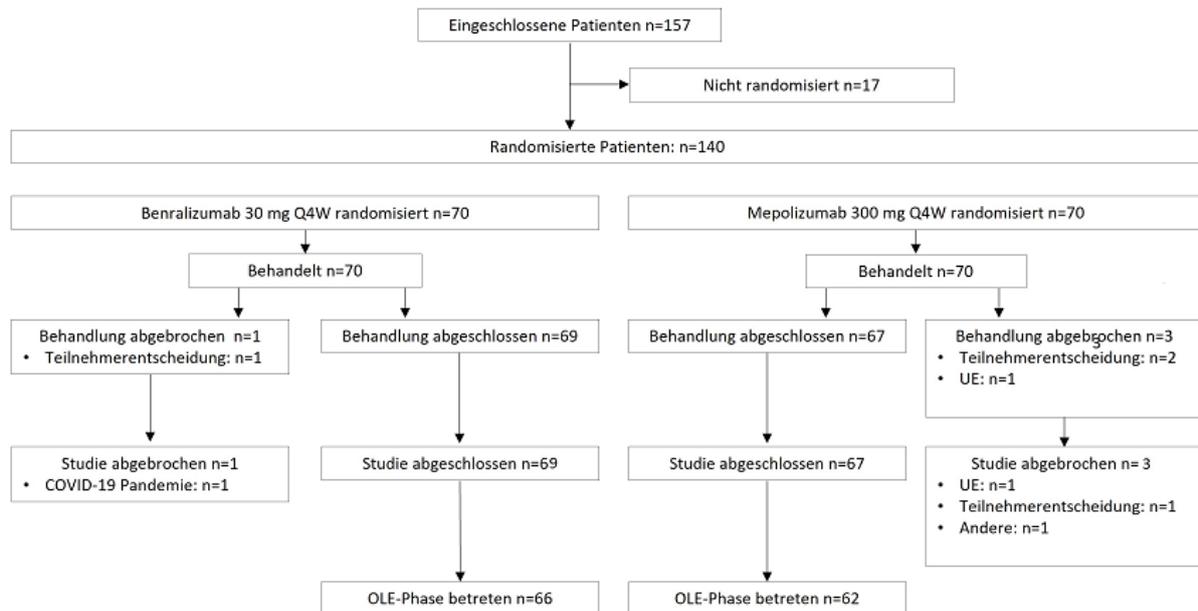


Abbildung 4-44: Flow-Chart der Patient:innen in der MANDARA-Studie

Quelle: Studienbericht (9)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. 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 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MANDARA

Studie: MANDARA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (9)	A
Studienprotokoll (15)	B
Studienregistereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> NCT04157348 (63) <i>clinicaltrialsregister.eu</i> EudraCT 2019-001832-77 (64)	C
Wechsler 2024 (65)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

A, B

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:

A, B

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:

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde, zweiarmige, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie mit einer anschließenden OLE-Phase. Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: EGPA-Rezidiv und Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: OCS-Dosisreduktion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Krankheitsaktivität anhand BVAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthmasymptomatik anhand ACQ-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Sinunasale Symptomatik anhand SNOT-22**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Vaskulitische Schädigung anhand VDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Symptomschwere anhand PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Arbeits- und Aktivitätsbeeinträchtigung anhand WPAI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines IRT/RTSM. Sowohl die Teilnehmer:innen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.*
- *Ggf. 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 ggf. 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

z. B.

- 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 (z. B. 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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

z. B.

- *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 i. d. R. 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:
