

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)

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 8 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 9 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 9 |
| 2.4 | Therapiekosten | 10 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 14 |
| 4. | Verfahrensablauf | 14 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Mepolizumab (Nucala) wurde am 1. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. November 2021 hat GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Mepolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mepolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala) gemäß Fachinformation

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatzbehandlung ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Neben Mepolizumab sind für die Behandlung der EGPA systemische Kortikosteroide (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) zugelassen. Die genannten Kortikosteroide sind sowohl für Erwachsene, als auch für Jugendliche und Kinder zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Plasmapherese in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der EGPA liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Mangels randomisierter kontrollierter Studien orientieren sich die Empfehlungen zur Behandlung der EGPA vorwiegend an der

Datenlage zu anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und der klinischen Erfahrung von Fachexperten^{2,3,4,5}.

In Leitlinien wird zwischen der Therapie zur Remissionsinduktion und einer darauffolgenden remissionserhaltenden Therapie unterschieden. Zudem richten sich die jeweiligen Behandlungsoptionen wesentlich nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Zur Einleitung der Remission werden regelhaft Kortikosteroide eingesetzt, die in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung zunächst hoch dosiert eingesetzt werden sollen. Die Kortikosteroide werden zudem gegebenenfalls mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert. Insbesondere bei lebensbedrohlichen oder organschädigenden Manifestationen der EGPA wird der Einsatz von Cyclophosphamid und unter Umständen auch Rituximab empfohlen.

In der remissionserhaltenden Therapie wird eine möglichst niedrige Dosierung oraler Kortikosteroide (OCS) angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch in dieser Behandlungsphase wird gegebenenfalls zusätzlich eine immunsuppressive Therapie empfohlen.

Als mögliche Wirkstoffe für eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der EGPA werden Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab aufgeführt. Ob und welche Immunsuppressiva eingesetzt werden, ist neben der Schwere und der Behandlungsphase auch von der Art der Symptome abhängig, insbesondere ob vorwiegend vaskulitische oder eosinophile Manifestationen im Vordergrund stehen.

Weiterhin geht in die Therapieentscheidung der Krankheitsverlauf mit ein, d. h. ob es sich um eine neu auftretende, (wiederholt-)rezidivierende oder eine refraktäre Erkrankung handelt. Laut der deutschen S1 Leitlinie² können nicht schwere Rezidive durch eine Dosiserhöhung der OCS alleine oder auch der immunsuppressiven Erhaltungstherapie behandelt werden. Bei einem wiederholt auftretenden, nicht schweren Rezidiv sollten eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder gegebenenfalls ein Wechsel auf eine andere immunsuppressive Substanz erfolgen. Die Behandlung der refraktären oder wiederholt rezidivierenden EGPA erfolgt patientenindividuell nach Entscheidung des in der Behandlung von Vaskulitiden erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung aller vorhandenen, zuvor beschriebenen Therapieoptionen.

In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs als zweckmäßig erachtet, in der Kortikosteroide gegebenenfalls in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden sollen.

² Schirmer et al. für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Z Rheumatol 2017; 76 (Suppl 3):S77-S104

³ Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-1594.

⁴ Mendel A, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. J Rheumatol 2021;48(4):555-566.

⁵ Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021;73(8):1366-1383.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Kortikosteroide zugelassen. Die in Leitlinien genannten Immunsuppressiva - Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab - sind für die Behandlung der EGPA zwar nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die Plasmapherese wird nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen, da sie nur als Akuttherapie bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis oder bei pulmonaler Hämorrhagie erwogen werden kann. Zudem ist der Stellenwert der Plasmapherese in der Therapie der AAV derzeit unklar.

Für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren sowie Jugendlichen mit EGPA liegt keine spezifische Evidenz vor. In der europäischen pädiatrischen Leitlinie⁶ wird für das vorliegende Anwendungsgebiet auf das allgemeine Vorgehen bei Vaskulitiden bei Kindern verwiesen. Unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich für Kinder mit EGPA ableiten, dass sich die Therapiestrategien an denen des Erwachsenenalters orientieren. Demnach wird es insgesamt als gerechtfertigt angesehen, für Kinder und Jugendliche keine gegenüber Erwachsenen mit EGPA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

⁶ De Graeff N, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):656-671

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V die Studie MIRRA vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum bei Erwachsenen mit vor mindestens sechs Monaten diagnostizierter EGPA. Die EGPA-Diagnose basierte auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie sowie mindestens zwei weiteren EGPA-Merkmalen. Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden⁷ oder refraktären⁸ Erkrankung. Bei 71 % im Vergleichs- und 54 % im Mepolizumab-Arm lag bei Studienbeginn eine aktive EGPA vor (BVAS > 1).

Kinder und Jugendliche sowie Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es liegen somit keine Daten zu diesen vom Anwendungsgebiet umfassten Teilpopulationen vor.

Insgesamt wurden 136 Patientinnen und Patienten einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 68) oder Placebo (N = 68) randomisiert zugeteilt. In beiden Armen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Basistherapie, bestehend aus OCS ($\geq 7,5$ mg/Tag), deren Dosierung im Studienverlauf angepasst werden konnte und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum. Immunsuppressiva (z. B. Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin) konnten im Rahmen der Studie nur eingesetzt werden, sofern die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Die Behandlung mit Cyclophosphamid und Rituximab war nicht erlaubt.

Als Endpunkte wurden unter anderem die Remissionsdauer und der Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission erfasst. Eine Remission war in der Studie MIRRA definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Zusätzlich wurden im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm 60 % bzw. 46 % der Patientinnen und Patienten mit einem Immunsuppressivum behandelt. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war nur erlaubt, wenn die Therapie bereits vor Studienbeginn initiiert und die Dosierung stabil gehalten wurde. Demnach stand der Studienärztin oder dem Studienarzt zu Studienbeginn keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung, die den Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einer Anpassung bedurft hätten, eine solche patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht hätte. Für wie viele Patientinnen und Patienten, v.a. diejenigen mit einer aktiven EGPA zu Studienbeginn, eine Optimierung der Therapie angezeigt gewesen wäre, ist anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht abschätzbar.

⁷ ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (d. h. Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Initiierung oder Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening auftrat, bei einer OCS-Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag

⁸ Nichterreichen einer Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einer Standardbehandlung, die mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde oder Wiederauftreten der EGPA-Symptome während dem Ausschleichen von OCS (Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening

Auch im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie, d.h. sowohl eine Änderung der Dosierungsanpassungen als einen Wechsel bzw. die Initiierung einer Therapie, zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS und nicht bei den Immunsuppressiva erlaubt.

Darüber hinaus deuten die vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung (ja/nein) darauf hin, dass eine immunsuppressive Therapie möglicherweise Rezidive vorbeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum. Vollständige Daten zur Subgruppenanalyse wurden jedoch nicht vorgelegt.

Außerdem wird aufgrund der geringen Remissionsrate im Kontrollarm angenommen, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine Anpassung oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre. Nach der Remissions-Definition der EULAR, d.h. fehlende Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und OCS-Dosis ($\leq 7,5$ mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich sechs Patientinnen und Patienten, davon zwei im Kontrollarm in einer vollständigen Remission. In der Studienbeschreibung wurde nicht dargelegt, warum bei den übrigen Patientinnen und Patienten über die Anpassung der OCS-Dosis hinaus keine Anpassung oder Neuinitiierung der Therapie mit den übrigen Immunsuppressiva sachgerecht gewesen wäre.

In der Gesamtschau besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie MIRRA nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Mepolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs bestimmt. Als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie werden Glukokortikoide erachtet, die gegebenenfalls mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.

Vorgelegt wurde die randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie MIRRA, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit EGPA ohne organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium verglichen wurde. Im Rahmen der

Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Die Dosierung der OCS konnte im Studienverlauf nach Bedarf angepasst werden. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war in der Studie MIRRA erlaubt, aber nur unter der Voraussetzung, dass die immunsuppressive Therapie bereits vor Studieneinschluss begonnen und die Dosierung über den gesamten Studienverlauf stabil gehalten wurde. Die Initiierung oder Anpassung einer immunsuppressiven Therapie war sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie nicht möglich. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Informationen besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation zugrunde. Allerdings wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten als unsicher bewertet. Dies begründet sich durch sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte unklarer Größenordnung und unsichere Anteilswerte aus Literaturangaben für Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA aus der Gesamtpopulation mit EGPA in Deutschland.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie mit EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Mepolizumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Mepolizumab | 1 x alle 28 Tage | 13,0 | 1 | 13,0 |
| Patientenindividuelle Basistherapie ^a | | | | |
| Methylprednisolon | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednisolon | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednison | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^b | | | | |
| Methylprednisolon | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednisolon | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednison | 1 x täglich | patientenindividuell unterschiedlich | 1 | patientenindividuell unterschiedlich |
| ^a Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt. ^b Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden. | | | | |

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Dosierung der oralen Kortikosteroide wird im Verlauf der Behandlung der EGPA patientenindividuell angepasst und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Bei Prednison und Prednisolon wurden beispielhaft die Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg, sowie für Prednisolon von 1 mg und 2 mg. Für Methylprednisolon wurde in vergleichbares Vorgehen verfolgt. Hier wurden beispielhaft Packungen mit 4 mg und 32 mg berücksichtigt. Ergänzend gibt es Packungen mit 8 mg, sowie 16 mg Methylprednisolon.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: Kinder mit 6 Jahren: 1,22 m, durchschnittliches Körpergewicht für Kinder mit 6 Jahren: 23,6kg).⁹

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung / Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|--|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Mepolizumab | Patientinnen bzw. Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre | | | | |
| | < 40 kg | | | | |
| | 100 mg | 100 mg | 1 x 100 mg | 13,0 | 13,0 x 100 mg |
| | ≥ 40 kg | | | | |
| | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 13,0 | 26,0x 100 mg |

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung / Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|---|--|
| | Patientinnen bzw. Patienten \geq 12 Jahre | | | | |
| | 300 mg | 300 mg | 3 x 100 mg | 13,0 | 39,0 x 100 mg |
| Patientenindividuelle Basistherapie ^a | | | | | |
| Methylprednisolon | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Prednisolon | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Prednison | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^b | | | | | |
| Methylprednisolon | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Prednisolon | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Prednison | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| ^a Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab werden Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt. ^b Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden. | | | | | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Mepolizumab 100 mg | 3 ILO | 3.731,89 € | 1,77 € | 0,00 € | 3.730,12 € |
| Methylprednisolon 4 mg ¹⁰ | 100 TAB | 29,31 € | 1,77 € | 1,43 € | 26,11 € |
| Methylprednisolon 32 mg ¹⁰ | 50 TAB | 123,31 € | 1,77 € | 0,00 € | 121,54 € |
| Prednisolon 5 mg ¹⁰ | 100 TAB | 15,40 € | 1,77 € | 0,33 € | 13,30 € |
| Prednisolon 20 mg ¹⁰ | 100 TAB | 21,59 € | 1,77 € | 0,82 € | 19,00 € |
| Prednison 5 mg ¹⁰ | 100 TAB | 16,71 € | 1,77 € | 0,43 € | 14,51 € |
| Prednison 20 mg ¹⁰ | 100 TAB | 29,25 € | 1,77 € | 1,42 € | 26,06 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Methylprednisolon 4 mg ¹⁰ | 100 TAB | 29,31 € | 1,77 € | 1,43 € | 26,11 € |
| Methylprednisolon 32 mg ¹⁰ | 50 TAB | 123,31 € | 1,77 € | 0,00 € | 121,54 € |
| Prednisolon 5 mg ¹⁰ | 100 TAB | 15,40 € | 1,77 € | 0,33 € | 13,30 € |
| Prednisolon 20 mg ¹⁰ | 100 TAB | 21,59 € | 1,77 € | 0,82 € | 19,00 € |
| Prednison 5 mg ¹⁰ | 100 TAB | 16,71 € | 1,77 € | 0,43 € | 14,51 € |
| Prednison 20 mg ¹⁰ | 100 TAB | 29,25 € | 1,77 € | 1,42 € | 26,06 € |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

¹⁰ Festbeitrag

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mepolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 6. Mai 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|-------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. November 2020 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 5. April 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. April 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 20. April 2022 3. Mai 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Mai 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. Mai 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken