

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische  
Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Vom 19. Mai 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
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	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## **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 folgenden 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 Mepolizumab 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 (Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab:

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung der CRSwNP sind Kortikosteroide zugelassen: die Wirkstoffe Budesonid und Mometasonfuroat als intranasale (topische) Kortikosteroide (INCS) sowie (orale) Kortikosteroide (OCS). Für die kurzzeitige Bedarfsintervention sind von der Zulassung Antibiotika und Analgetika umfasst. Darüber hinaus sind für die Behandlung der CRSwNP die Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab zugelassen.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Operative Maßnahmen stellen einen Bedarfseingriff dar.
- zu 3. Zur chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP) liegt für Dupilumab ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 14. Mai 2020 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.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz eine positive Empfehlung für INCS ableiten. INCS sind sowohl einer Behandlung mit Placebo als auch „no treatment“ überlegen. Es handelt sich bei der CRSwNP um eine chronische Erkrankung mit einem fluktuierenden Verlauf. Patienten, bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder die eine entsprechende Kontraindikation oder Nicht-Eignung

haben, sind zum Zeitpunkt der Initiierung einer Mepolizumab-Behandlung für eine medikamentöse Therapie mit INCS grundsätzlich geeignet, während alleinige invasive Behandlungsoptionen eher im Einzelfall bei Bedarf eine Option darstellen. Auch der Einsatz von Kochsalz Nasenspülungen wird evidenzbasiert empfohlen.

OCS sind in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zwar zugelassen, jedoch ist die Evidenz für die Langzeitanwendung von OCS zur Standard-/Erhaltungstherapie der nasalen Polypen – insbesondere über eine Schubtherapie hinaus – als eher gering anzusehen; einheitlich positive Empfehlungen für eine OCS-Langzeitanwendung liegen auf Basis der aggregierten Evidenz nicht vor. Viel mehr kommen nationale wie internationale Leitlinien zu dem Ergebnis, dass systemische Glukokortikoide lediglich als „Schubtherapie“ in Begleitung mit einer INCS-Erhaltungstherapie in Betracht zu ziehen seien. Antibiotika sowie Analgetika werden nicht als Standard- oder Erhaltungstherapie erachtet, da diese ausschließlich für eine kurzzeitige Bedarfsbehandlung (im Falle von Komplikationen, Infektionen) indiziert sind. Aus diesen Erwägungen heraus wird seitens des G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie weitere unterstützende Maßnahmen (z.B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Glukokortikoide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten.

Im Anwendungsgebiet der CRSwNP ist seit Oktober 2019 mit Dupilumab ein erstes Biologikum zugelassen; die Zulassung von Omalizumab folgte im Juli 2020. Mit Beschluss im Mai 2020 leitete der G-BA für Dupilumab gegenüber der Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (hier Mometasonfuroat) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, während Omalizumab keine frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V durchlief. Hochwertige Leitlinien liegen derzeit ausschließlich zum Stand aus dem Jahr 2020 vor (EPOS 2020<sup>2</sup>). Auch wenn der Stellenwert von Dupilumab und Omalizumab in der hier zu bewertenden Indikation für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, mangels aktueller Leitlinien nicht abschließend beurteilt werden kann, so lässt sich unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien, der vergleichenden Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber intranasalem Mometasonfuroat sowie der schriftlichen und mündlichen Äußerungen der Fachgesellschaften für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, insgesamt eine Weiterentwicklung im Therapiealgorithmus der schweren, nicht ausreichend kontrollierten CRSwNP ableiten.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für das Patientenkollektiv mit schwerer CRSwNP, das mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist auf Basis der aggregierten Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt die hinreichend sichere Empfehlung für eine Add-On-Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab abzuleiten. Auf Basis der im Verfahren

---

<sup>2</sup> Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl 29):1-464.

vorgetragene schriftliche und mündliche Stellungnahmen der Fachgesellschaften wird abgeleitet, dass für dieses Patientenkollektiv aufgrund der Schwere der Erkrankung oder des Erkrankungsverlaufs mit häufigen Rezidiven eine alleinige Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht länger in Frage kommt. Somit umfasst das Anwendungsgebiet für das Biologikum Mepolizumab diejenigen Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit Biologika grundsätzlich angezeigt ist.

Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte und vor dem Hintergrund des beträchtlichen Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der bis dato als Therapiestandard geltenden Basistherapie mit intranasalen Kortikosteroiden es als zweckmäßig erachtet wird, zum jetzigen Zeitpunkt die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen. Für Omalizumab liegen ebenfalls hochwertige RCTs aus der Zulassung vor, deren Ergebnisse in Kombination mit der vorliegenden, aggregierten Evidenz den Einsatz von Omalizumab in der hier zu bewertenden Indikation zum jetzigen Zeitpunkt stützen. In der Gesamtschau kommt der GBA zu dem Ergebnis, dass für Mepolizumab als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), als zweckmäßig erachtet wird. Die genannten Optionen Dupilumab und Omalizumab werden für die Zusatztherapie als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen; innerhalb der intranasalen Kortikosteroide sind Budesonid und Mometasonfuroat gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

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:

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt.

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mindestens zwei seit  $\geq 12$  Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens einer Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die eingeschlossenen Erwachsenen mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen.

In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten<sup>3</sup> randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt. Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse in der schweren CRSwNP erachtet der GBA es als angemessen, mit vorliegendem Beschluss die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Gemäß dieser Änderung stellt für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab die alleinige Basistherapie mit INCS nicht länger die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ist daher für die vorliegende Bewertung nicht länger relevant. Da die Studie SYNAPSE keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann die Studie folglich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SYNAPSE (Auswertungen ohne Ersetzungsstrategie unter Berücksichtigung des IQWiG-Addendums) nachfolgend ergänzend dargestellt, da diese einen Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat zeigen:

#### Mortalität

In der Studie SYNAPSE traten bis Woche 52 keine Todesfälle auf.

---

<sup>3</sup> Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

## Morbidität

Für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine visuelle Analogskala (VAS)) zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (nasale Obstruktion VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; nasaler Ausfluss VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; Verlust des Geruchssinns VAS: RR 0,73 [95 %-KI 0,57; 0,95] p-Wert = 0,007).

Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für den Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 16,5$  Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001).

Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zeigt sich in der Studie SYNAPSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 9,4$  Punkte (PCS) bzw.  $\geq 9,6$  Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03).



## Nebenwirkungen

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

### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Mepolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, direkt-vergleichenden Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt. Im Dossier leitet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie des intranasalen Kortikosteroids Mometasonfuroat ab.

Der G-BA erachtet es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen (siehe auch 2.1.2 „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber einer Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, treffen zu können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Mepolizumab mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Dezember 2022 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu

lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mepolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mepolizumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mepolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 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: „als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“.

Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt und der Beschluss bis 1. Dezember 2022 befristet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten aus dem vorangegangenen Beschluss des G-BA im Indikationsgebiet CRSwNP aus dem Jahr 2020<sup>4</sup> zugrunde gelegt. Wie bereits im vorangegangenen Beschluss in der CRSwNP ausgeführt, sind die angegebenen Patientenzahlen jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.

### **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: 17. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_de.pdf](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 von CRSwNP erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

### **2.4 Therapiekosten**

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

#### Behandlungsdauer:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

---

<sup>4</sup> Beschluss des GBA nach § 35a SGB V vom 14. Mai 2020 für den Wirkstoff Dupilumab.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Mometason	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Omalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage – alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Mometason	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### 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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs für Omalizumab wurden Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>5</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13,0 x 100 mg
<b>intranasale Kortikosteroide</b>					
Budesonid	0,1 mg – 0,2 mg	0,2 mg – 0,4 mg	4 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	1460 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg – 0,4 mg	0,1 mg – 0,4 mg	2 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	730 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Omaliuzumab	150 mg –	150 mg – 600 mg	1 x 150 mg – 4 x 150 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 150 mg – 104,4 x 150 mg

<sup>5</sup> 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
	600 mg				
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg – 0,2 mg	0,2 mg - 0,4 mg	4 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	1460 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg – 0,4 mg	0,1 mg - 0,4 mg	2 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	730 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg

#### 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 (Apothekenaufgabepreis)	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 €
Budesonid 0,05 mg <sup>6</sup>	2 NDS (2 x 200 ED)	30,83 €	1,77 €	1,55 €	27,51 €
Mometason 0,05 mg <sup>6</sup>	2 NAS (2 x 140 Hübe)	26,30 €	1,77 €	1,19 €	23,34 €

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.337,25 €	1,77 €	244,41 €	4.091,07 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 019,23 €	1,77 €	283,36 €	4 734,10 €
Budesonid 0,05 mg <sup>6</sup>	2 NDS (2 x 200 ED)	30,83 €	1,77 €	1,55 €	27,51 €
Mometason 0,05 mg <sup>6</sup>	2 NAS (2 x 140 Hübe)	26,30 €	1,77 €	1,19 €	23,34 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung, NDS = Nasendosierspray, NAS = Nasenspray					

Stand Lauer-Tabax: 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.

### **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 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. 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 25. Februar 2022 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 12. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 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