

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: Hypereosinophiles
Syndrom)

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.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 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 hypereosinophiles Syndrom 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 bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische Sekundärursache

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung ist der Wirkstoff Imatinib zugelassen.
- zu 2. Zur Behandlung eines hypereosinophilen Syndroms kommen keine nicht-medikamentösen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert ist.

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews oder systematischen Reviews identifiziert werden. In die Evidenzsynopse wurden die Empfehlungen einer britischen Leitlinie zur Behandlung der Eosinophilie (Guideline for the investigation and management of eosinophilia) aufgenommen, welche auf einer systematischen Recherche und Bewertung der Evidenz bis zum Jahr 2015 basieren. Mangels aktueller höherwertiger Evidenz wurde ergänzend die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Behandlung der Myeloischen/lymphatischen Neoplasie (Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes) in die Evidenzsynopse aufgenommen.

Gemäß den Leitlinien wird für die Behandlung des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms (HES) in erster Linie eine Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen, darüber hinaus kann eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Interferon α , Cyclosporin A) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib erwogen werden. In der klinischen Praxis werden unter Berücksichtigung der Heterogenität der Erkrankung und der verschiedenen Organmanifestationen neben oralen Kortikosteroiden auch topische und inhalative Kortikosteroide als mögliche entzündungshemmende Therapieoptionen eingesetzt. Patientinnen und Patienten mit der lymphozytären Variante des hypereosinophilen Syndroms (HES) sollten gemäß Leitlinien in gleicher Weise wie Patientinnen und Patienten mit einem idiopathischen HES behandelt werden. Für Patientinnen und Patienten mit klonaler Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung empfehlen die Leitlinien eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib. Für Patientinnen und Patienten mit anderen genetischen Aberrationen werden in der chronischen Phase verschiedene Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Allerdings wurden diese Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Der G-BA geht – auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten – davon aus, dass Patienten mit klonaler Hypereosinophilie aufgrund der Krankheitsätiologie nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab in Frage kommen. Daher wird diese Patientengruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für die Behandlung des hypereosinophilen Syndroms ohne FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Folgende Wirkstoffe können als Komparatoren im Rahmen einer Studie geeignet sein: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Cyclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.–Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sofern für die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine Therapieanpassung indiziert ist, soll diese vorgenommen werden.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen 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 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 Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie 200622 vor. Bei der Studie 200622 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES, verglichen wurde. Die Studie war unterteilt in eine Screeningphase von bis zu vier Wochen, eine Behandlungsphase von 32 Wochen und eine Nachbeobachtung von bis zu acht Wochen. In die Studie wurden insgesamt 108 Jugendliche (≥ 12 Jahre) und Erwachsene mit schwerem HES eingeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens zwei Krankheitsschübe und innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung einen Bluteosinophilenwert von > 1000 Zellen/ μl aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung sowie Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichem HES oder lebensbedrohlichen Komorbiditäten des HES waren von der Studie ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollten innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung eine stabile Medikation ihrer HES-Therapie erhalten haben und diese während der Behandlungsphase der Studie stabil beibehalten. Die HES-Therapie konnte orale Kortikosteroide sowie immunsuppressive und zytotoxische Therapien umfassen, war jedoch nicht auf diese Wirkstoffgruppen eingeschränkt. Eine Anpassung dieser Standardtherapie war bei Verschlechterung der Symptome im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben möglich. Nach dem Abklingen des Krankheitsschubs sollte die Dosierung – insofern medizinisch angemessen – erneut reduziert werden.

Der primäre Endpunkt der Studie 200622 war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsschub des HES (HES-Schub).

Die Studie wurde im Zeitraum März 2017 bis August 2019 in Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.

Die Vergleichstherapie im Sinne einer unveränderten Fortführung der zu Baseline bestehenden HES-Therapie bis zum Auftreten eines Schubs erscheint in diesem Fall akzeptabel, da die Patientinnen und Patienten seit mindestens vier Wochen vor Randomisierung eine stabile Therapie erhielten und in einem klinisch stabilen Zustand waren. Zudem ist eine langfristige Erhöhung der immunsuppressiven Therapie außerhalb eines

Schubs aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht angezeigt. Unsicherheiten bestehen jedoch in der Umsetzung der Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm 26 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische / immunsuppressive Therapien erhielten. Den eingereichten Unterlagen ließ sich nicht entnehmen, für wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund einer spezifischen Organbeteiligung auf eine systemische Therapie verzichtet werden konnte, welche anderen HES-Therapien diese Patientinnen und Patienten erhielten und ob und in welchem Ausmaß diese topische oder lokale Kortikosteroide enthielten, die in der klinischen Praxis ebenfalls Therapieoptionen darstellen.

Acht Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zu Baseline überdies keinerlei HES-spezifische Therapie. Es bleibt unklar, weshalb für diesen Anteil der Patientinnen und Patienten (7 % im Mepolizumab-Arm und 9 % im Kontrollarm) keinerlei medikamentöse Basistherapie in Frage kam. Insbesondere erhielten dadurch 9 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm außerhalb eines Schubs keine HES-spezifische Therapie.

Zusammengenommen wird die Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie trotz der adressierten Unsicherheiten aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der entsprechend heterogenen Therapieoptionen sowie der Einschlusskriterien der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Es wurden keine geeigneten Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 200622 trat bis Woche 32 ein Todesfall im Mepolizumab-Arm auf. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Morbidität

Klinisch manifestierte HES-Schübe

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 klinisch manifestiertem HES-Schub herangezogen, da diese Ereignisse mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergehen. Darüber hinaus legte der Unternehmer weitere Auswertungen zu HES-Schüben vor, die HES-Schübe definiert über zwei oder mehr Zyklen einer OCS-Behandlung umfassen. Das Studienprotokoll sah symptomunabhängig eine OCS-Behandlung nach einem prädefiniertem Dosierungsschema vor, wenn der Bluteosinophilenwert sich verdoppelt oder um 2500 Zellen/ μ l erhöht hatte. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz von Laborparametern werden für die Nutzenbewertung lediglich die klinisch-manifestierten HES-Schübe betrachtet.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

Fatigue wurde in der Studie 200622 mittels BFI Item 3 (stärkste Fatigue) und mittels BFI-Gesamtscore (Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue) erhoben.

Für den Endpunkt Fatigue zeigten sich zu Woche 32 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere der HES-Symptome (HES-DS)

In der Studie 200622 wurde die Schwere der Symptomatik für verschiedene Organsysteme über ein elektronisches Tagebuch (HES-DS) erhoben. Für die Nutzenbewertung wurden sowohl stetige Auswertungen zu einzelnen Symptomen als auch Responderanalysen für die am stärksten belastenden Symptome vorgelegt. Letztere wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da diese die Vorauswahl von bis zu drei an den stärksten belastenden Symptomen zu Studienbeginn voraussetzte und durch diese Bedingung nicht alle Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Muskel-/ Gelenkschmerzen; Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle; Hautsymptome

Auf Basis der Mittelwertdifferenzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schüttelfrost oder Schweißausbrüche; Bauchschmerzen oder Blähungen; Atemsymptome

Die Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen ergaben jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI)

Bei dem in der Studie 200622 erhobenen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung primär gesundheitsökonomischer Aspekte in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden.

Auf Basis der Fragen werden Scores berechnet, die die prozentuale Beeinträchtigung durch die Erkrankung angeben: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus), Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus), Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus + Präsentismus) und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung. In die Auswertungen zu Absentismus, Präsentismus sowie Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung gehen nur Werte von Patienten ein, die sich zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis befanden.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen für den Absentismus und Präsentismus des WPAI nicht berücksichtigt. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt.

Für diesen Endpunkt operationalisiert als mittlere Veränderung zu Woche 32 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Mepolizumab-Arm gegenüber dem Placebo-Arm. Das Ergebnis wird als relevanter Effekt angesehen, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt.

patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS) und patientenbewertete Symptomschwere (SSR)

Für die Endpunkte patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS) und patientenbewertete Symptomschwere (SSR) liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

PROMIS und modifizierter MSAS-SF

Der in der Studie 200622 über das Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) erhobene Endpunkt „körperliche Funktion und Schlaf“ konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die studienindividuelle Operationalisierung im Dossier nicht ausreichend validiert wurde. Gleiches gilt für den Endpunkt „Belastung durch die Symptomatik“, der über eine modifizierte Form des Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF) erhoben wurde.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen.

Für die Nutzenbewertung werden die Analysen zur Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 32 herangezogen. Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse zur Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse zur Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die erhobenen Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie 200622 vor, in der Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung der HES, verglichen wurde. Es liegen Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt zum Ende der Behandlungsphase in Woche 32.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich im Gesamtüberlegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich in den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab gegenüber Placebo. In den Endpunkten Fatigue und Schwere der HES-Symptome zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich beim SF -36 für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab, der psychische Summenscore zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigte sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Mepolizumab in den Morbiditätsendpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als beträchtlich eingestuft.

Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten und direktvergleichenden Studie. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 32 Wochen behandelt worden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Unsicherheiten bestehen jedoch hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu Studienbeginn erhielten im Vergleichsarm 26 % der Patientinnen und Patienten weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische / immunsuppressive Therapien. Es wurden keine Informationen darüber vorgelegt, welche HES-spezifische Therapien darüber hinaus angeboten wurden, und ob die HES-Therapie zu Studienbeginn der zugrundeliegenden Organbeteiligung entsprechend erfolgte.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.

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: „als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse auf Basis der RCT 200622 vor, in der Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES, verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab. In den Endpunkten Fatigue und Schwere der HES-Symptome zeigen sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Mepolizumab gegenüber Placebo im körperlichen Summenscore und keine Unterschiede im psychischen Summenscore.

Im Bereich der Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm 26 % der Patientinnen und Patienten weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische / immunsuppressive Therapien erhielten und keine Informationen vorliegen, ob und in welchem Ausmaß nicht-systemische Kortikosteroide eingesetzt wurden.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheit behaftet sind. Zum einen wurden bei den Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Prävalenz gegebenenfalls nicht alle relevanten Patientinnen und Patienten erfasst, zum anderen sind die ermittelten oberen und unteren Grenzen zur Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HES in Deutschland basierend auf Literaturangaben mit Unsicherheiten behaftet. Zudem wird keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle vorgenommen. Die hergeleiteten Patientenzahlen umfassen zudem zu einem unklaren Anteil Patientinnen und Patienten mit klonaler Hypereosinophilie. Es ist insgesamt von einer Unterschätzung oder Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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: 9. Februar 2022):

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

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

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

Patienten, die FIP1L1-PDGFR α -Kinase-positiv waren, waren von der Studie ausgeschlossen.

2.4 Therapiekosten

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

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache. Eine Behandlung der auftretenden Krankheitssymptome erfolgt auch unter Gabe von Mepolizumab nach Maßgabe des Arztes. Dabei kann die Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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	1	13
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe			
Als geeignete Komparatoren für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib als geeignet erachtet. Diese sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.				

Verbrauch:

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.

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	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	13	39 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Als geeignete Komparatoren für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib als geeignet erachtet. Diese sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,89 €	1,77 €	0,00 €	3 730,12 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

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.

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. September 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. November 2021 eine Anpassung der Hinweise zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

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 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 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. September 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Anpassung 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