



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Mepolizumab

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	39
5.2	Stellungnahme Professor Metz, Charité Berlin.....	65

5.3	Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V.....	72
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	78
5.5	Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen	82
5.6	Stellungnahme der DGHO	90
D.	Anlagen.....	110
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	110
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	122

A. Tragende Gründe und Beschluss

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), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

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

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 Ciclosporin) 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 therapielevanten 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
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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	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 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
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

5. Beschluss



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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Mepolizumab

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 15.06.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

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. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-152) und dem Addendum (A22-45) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im körperlichen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

RCT-Studie 200622: Mepolizumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie), 32 Wochen

Mortalität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität	54	1 (2)	54	0 (0)	– ^a ; 0,528 ^b

Morbidität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
klinisch manifestierte HES- Schübe ^c	54	13 (24)	54	25 (46)	0,52 [0,28; 0,94]; 0,016 ^d

stärkste Fatigue (BFI Item 3) ^{e, f}	54	18 (33)	54	11 (20)	0,61 [0,30; 1,17]; 0,149 ^{g, h}
Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore) ^{f, i}	54	17 (31)	54	10 (19)	0,59 [0,28; 1,16]; 0,131 ^{g, h}
patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)	keine verwertbaren Daten				
patientenbewertete Symptomschwere (SSR)	keine verwertbaren Daten				

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] ^k ; p-Wert
	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	
	N ^j = k. A.		N ^j = k. A.		
Schwere der HES-Symptome (HES-DS) ^l					
Muskel-/ Gelenkschmerzen	3,86 (2,49)	-1,03 (0,27)	3,08 (2,68)	-0,27 (0,27)	-0,76 [-1,52; 0,01]; 0,052
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	2,65 (2,82)	-1,19 (0,24)	1,98 (2,37)	-0,41 (0,25)	-0,78 [-1,47; -0,09]; 0,026 SMD: -0,46 [-0,86; -0,05]
Bauchschmerzen oder Blähungen	3,12 (2,84)	-0,75 (0,24)	2,63 (2,41)	-0,05 (0,25)	-0,70 [-1,39; 0,00]; 0,049 SMD: -0,40 [-0,81; 0,00]
Atemsymptome	4,08 (3,22)	-1,73 (0,27)	3,23 (2,80)	-0,82 (0,28)	-0,91 [-1,68; -0,13]; 0,022 SMD: -0,47 [-0,88; -0,07]
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	3,51 (3,04)	-1,07 (0,27)	2,90 (2,83)	-0,32 (0,28)	-0,75 [-1,53; 0,03]; 0,059

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	
	N ^j = k. A.		N ^j = k. A.		
Hautsymptome	2,94 (2,80)	-0,66 (0,28)	3,37 (3,14)	-0,41 (0,28)	-0,25 [-1,04; 0,53]; 0,522
Aktivitätsbeeinträchtigung					
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) (%) ^m	46,3 (30,49)	-20,20 (3,47)	40,4 (28,61)	-3,61 (3,46)	-16,59 [-26,39; -6,80]; 0,001 SMD: -0,74 [-1,18; -0,29]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, n}	54	16 (39)	54	4 (7)	0,25 [0,07; 0,69]; 0,003 ^{g, h}
psychischer Summenscore (MCS) ^{f, o}	54	14 (26)	54	6 (11)	0,43 [0,13; 1,03]; 0,051 ^{g, h}

Nebenwirkungen

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	54	48 (89)	54	47 (87)	-
SUEs ^p	54	9 (17)	54	8 (15)	1,13 [0,45; 3,22]; 0,870 ^g
Abbruch wegen UEs	54	0 (0)	54	2 (4)	0,2 [0,01; 4,07]; 0,209 ^d

- a. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar.
- b. p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- c. Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch; in Modul 4 C findet sich die diskrepante Angabe: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch; Abweichend von der Angabe des pU in Modul 4 C des Dossiers geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in Modul 4 C Analysen zu Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch dargestellt sind. Die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Studienabbruch hat wegen der geringen Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten ($n = 1$ im Interventionsarm und $n = 2$ im Kontrollarm) insgesamt keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.
- d. KI (asymptotisch) Berechnung des IQWiG; Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet; p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32
- f. Fehlende Werte werden vom pU als Non-Responder ersetzt.
- g. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik; p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- h. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Standardtherapie vs. Mepolizumab + Standardtherapie
- i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im BFI-Gesamtscore zu Woche 32
- j. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden
- k. MMRM Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe; Effekt stellt den Unterschied der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 32 zwischen den Behandlungsgruppen dar.
- l. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).
- m. prozentuale Beeinträchtigung; eine niedrigere Prozentzahl bedeutet eine geringere Aktivitätsbeeinträchtigung; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- n. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.
- o. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.
- p. ohne Todesfälle

BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES-Daily Symptoms;
 KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Kortikosteroid; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RTS: Response to Therapy Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 100 bis 400 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	48 491,56 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Mepolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

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. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-152) und dem Addendum (A22-45), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	†	Vorteil im körperlichen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied

Erläuterungen:

†: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

RCT-Studie 200622: Mepolizumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie), 32 Wochen

Mortalität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität	54	1 (2)	54	0 (0)	– ^a ; 0,52 ^b

Morbidität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
klinisch manifestierte HES- Schübe ^c	54	13 (24)	54	25 (46)	0,52 [0,28; 0,94]; 0,016 ^d
stärkste Fatigue (BFI Item 3) ^{e, f}	54	18 (33)	54	11 (20)	0,61 [0,30; 1,17]; 0,149 ^{g, h}
Intensität der Fatigue/ Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore) ^{f, i}	54	17 (31)	54	10 (19)	0,59 [0,28; 1,16]; 0,131 ^{g, h}
patientenbewertetes Therapie- ansprechen (RTS)	keine verwertbaren Daten				
patientenbewertete Symptom- schwere (SSR)	keine verwertbaren Daten				

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] ^k ; p-Wert
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	
	N ^l = k. A.		N ^l = k. A.		

Schwere der HES-Symptome (HES-DS)^l

Muskel-/Gelenkschmerzen	3,86 (2,49)	–1,03 (0,27)	3,08 (2,68)	–0,27 (0,27)	–0,76 [–1,52; 0,01]; 0,052
Schüttelfrost oder Schweißaus- brüche	2,65 (2,82)	–1,19 (0,24)	1,98 (2,37)	–0,41 (0,25)	–0,78 [–1,47; –0,09]; 0,026 SMD: –0,46 [–0,86; –0,05]
Bauchschmerzen oder Blähungen	3,12 (2,84)	–0,75 (0,24)	2,63 (2,41)	–0,05 (0,25)	–0,70 [–1,39; 0,00]; 0,049 SMD: –0,40 [–0,81; 0,00]



Atemsymptome	4,08 (3,22)	-1,73 (0,27)	3,23 (2,80)	-0,82 (0,28)	-0,91 [-1,68; -0,13]; 0,022 SMD: -0,47 [-0,88; -0,07]
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	3,51 (3,04)	-1,07 (0,27)	2,90 (2,83)	-0,32 (0,28)	-0,75 [-1,53; 0,03]; 0,059
Hautsymptome	2,94 (2,80)	-0,66 (0,28)	3,37 (3,14)	-0,41 (0,28)	-0,25 [-1,04; 0,53]; 0,522

Aktivitätsbeeinträchtigung

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) (%) ^m	46,3 (30,49)	-20,20 (3,47)	40,4 (28,61)	-3,61 (3,46)	-16,59 [-26,39; -6,80]; 0,001 SMD: -0,74 [-1,18; -0,29]
--	--------------	---------------	--------------	--------------	--

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

SF-36

körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, n}	54	16 (39)	54	4 (7)	0,25 [0,07; 0,69]; 0,003 ^{g, h}
psychischer Summenscore (MCS) ^{f, o}	54	14 (26)	54	6 (11)	0,43 [0,13; 1,03]; 0,051 ^{g, h}

Nebenwirkungen

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)	54	48 (89)	54	47 (87)	-
SUEs ^p	54	9 (17)	54	8 (15)	1,13 [0,45; 3,22]; 0,870 ^g
Abbruch wegen UEs	54	0 (0)	54	2 (4)	0,2 [0,01; 4,07]; 0,209 ^d

- a Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar.
- b p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- c Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch; in Modul 4 C findet sich die diskrepante Angabe: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch; abweichend von der Angabe des pU in Modul 4 C des Dossiers geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in Modul 4 C Analysen zu Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch dargestellt sind. Die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Studienabbruch hat wegen der geringen Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten (n = 1 im Interventionsarm und n = 2 im Kontrollarm) insgesamt keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.
- d KI (asymptotisch) Berechnung des IQWiG; Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet; p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- e Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32
- f Fehlende Werte werden vom pU als Non-Responder ersetzt.
- g Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik; p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- h Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Standardtherapie vs. Mepolizumab + Standardtherapie.
- i Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im BFI-Gesamtscore zu Woche 32
- j Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.
- k MMRM Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe; Effekt stellt den Unterschied der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 32 zwischen den Behandlungsgruppen dar.



- l Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).
- m Prozentuale Beeinträchtigung; eine niedrigere Prozentzahl bedeutet eine geringere Aktivitätsbeeinträchtigung; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- n Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.
- o Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.
- p Ohne Todesfälle

BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES-Daily Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RTS: Response to Therapy Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 100 bis 400 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	48 491,56 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Mepolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 6. Mai 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom) - Ge



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mepolizumab
- **Handelsname:** Nucala
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypereosinophiles Syndrom (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-748)

Modul 1

(pdf 677,17 kB)

Modul 2

(pdf 781,88 kB)

Modul 3

(pdf 1,15 MB)

Modul 4C

(pdf 3,79 MB)

Modul 4C – Anhang 4-G

(pdf 11,36 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/758/>

01.03.2022 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,12 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mepolizumab (Nucala®)

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise:

- Patienten mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung wurden in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Der G-BA geht zum aktuellen Zeitpunkt 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. Eine abschließende Einschätzung der Relevanz der Patientengruppe mit klonaler Hypereosinophilie kann jedoch erst im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgen.
- Folgende Wirkstoffe können als Komparatoren im Rahmen einer Studie geeignet sein: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.

Stand der Information: November 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 595,29 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mepolizumab - 2021-12-01-D-748*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Mepolizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.03.2022
Prof. Dr. Metz; Institut für Allergieforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin	18.03.2022
Deutsche Atemwegsliga e.V., Dr. Kardos	21.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), Prof. Brehler	22.03.2022
DGHO, Prof. Wörmann	23.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Diessel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wernitz	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Lukas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Metz; Institut für Allergieforschung, Charité -Universitätsmedizin Berlin						
Herr Prof. Dr. Metz	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga e.V., Dr. Kardos						
Herr Dr. Kardos	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), Prof. Brehler						
Herr Prof. Brehler	nein	ja	ja	ja	nein	nein
DGHO, Prof. Wörmann						
Herr Prof. Dr. Reiter	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab // Nucala
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.03.2022 veröffentlichten Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab nachfolgend Stellung.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Studie 200622 ist die erste und einzige randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, die systematisch Evidenz von hoher Qualität für die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des HES, einer „Orphan disease“, generiert hat.</p> <p>Die Studie 200622 deckt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) („Therapie nach ärztlicher Maßgabe“) adäquat ab. Da es weder zugelassene Arzneimittel noch allgemein gültige Therapiealgorithmen zur Therapieoptimierung oder -eskalation zur Behandlung des HES gibt, erfolgt die Therapie bei der Behandlung des HES rein naturgemäß nach „ärztlicher Maßgabe“.</p> <p>Sämtliche in die Studie 200622 eingeschlossenen Patient*innen wurden im Verlauf ihrer HES-Erkrankung bereits mit OCS oder immunsuppressiver/zytotoxischer Therapie behandelt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurden 93% der Patient*innen im Interventionsarm und 91% der Patient*innen im Kontrollarm mit spezifischen HES-Therapien behandelt. Die restlichen 7% bzw. 9% der Patient*innen wurden ebenso im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der ZVT therapiert, da auch keine</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikation (beobachtendes Abwarten) eine adäquate Therapie darstellt, wenn aus ärztlicher Nutzen-/Risikoabwägung zu diesem Zeitpunkt keine HES-Basistherapie erforderlich ist.</p> <p>Weiterhin waren die eingeschlossenen Patient*innen optimal therapiert, denn sie mussten vor Randomisierung für mindestens 4 Wochen ein stabiles Therapieregime erhalten haben. Die adäquate Basistherapie in Studie 200622 verdeutlicht sich auch dadurch, dass sich die jährliche HES-Schubrate im Kontrollarm nach Studieneinschluss ungefähr halbiert hat. Darüber hinaus war es während des Studienverlaufs erlaubt, die Therapie im Falle einer Verschlechterung der Symptome entsprechend anzupassen.</p> <p>Im Interventionsarm konnten zahlreiche zum Teil erhebliche positive Effekte von Mepolizumab auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden, darunter eine signifikante Reduktion von HES-Schüben sowie signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten HES-Schubs. Patient*innen unter Mepolizumab verspürten eine verbesserte Lebensqualität, eine Abnahme in der für sie als belastend wahrgenommenen Symptome und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patient*innen in der Kontrollgruppe.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die ZVT in der Studie 200622 adäquat umgesetzt und auf Basis der beobachteten Effekte zugunsten von Mepolizumab ist die Herleitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen vollumfänglich möglich.</p>	
<u>Hintergrund</u>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2022 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die IQWiG Nutzenbewertungen (IQWiG Bericht Nr. 1301, 1302, 1306) zu Mepolizumab (Handelsname Nucala) veröffentlicht (¹IQWiG, 2022;²IQWiG, 2022;³IQWiG, 2022).</p> <p>Mepolizumab ist bereits seit dem 02.12.2015 als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, sowie seit dem 27.08.2018 im selben Indikationsgebiet auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren, zugelassen. Am 12.11.2021 wurde Mepolizumab zudem in folgenden drei Indikationserweiterungen zugelassen (⁴GSK, 2021;⁵GSK, 2021):</p> <ul style="list-style-type: none">• Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.• Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).• Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK reichte daraufhin am 24.11.2021 für den Wirkstoff Mepolizumab drei Dossiers zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Indikationen CRswNP, EGPA und HES beim G-BA ein. Die Verfahren starteten am 01.12.2021 (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746, 2021-12-01-D-747, 2021-12-01-D-748).</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die IQWiG Nutzenbewertung zur Indikation HES (²IQWiG, 2022).</p> <p>Der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation HES wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie 200622 zugrunde gelegt. Die Studie beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von GSK bezieht sich im allgemeinen Teil auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patient*innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen:</p> <p>(1) Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) Therapieanpassung im Sinne einer Therapieoptimierung</p> <p>c) Jugendliche und Erwachsene in Studie 200622</p> <p>d) Klonale Hypereosinophilie und weitere Translokationen</p> <p>(2) Jahrestherapiekosten</p> <p>(3) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]</p>	
<p>Gesamtbewertung des Zusatznutzens</p> <p>Mepolizumab stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des HES dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit HES untersucht wurde und zur Behandlung dieser Krankheit zugelassen ist.</p> <p>Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei erwachsenen Patient*innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, wird im Vergleich zur ZVT („Therapie nach ärztlicher Maßgabe“) anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt.</p> <p>Beim HES handelt es sich um eine seltene und heterogene Gruppe von Erkrankungen, die weltweit als „Orphan disease“ eingestuft wird und bei der eine persistierende Hypereosinophilie mit einer Organdysfunktion bis zur Organschädigung vorliegt.</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>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.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Mepolizumab gegenüber Placebo im körperlichen Summenscore und keine Unterschiede im psychischen Summenscore.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie des HES sind trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt. Bis auf den Wirkstoff Imatinib, der für Patienten mit fortgeschrittenem HES mit FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung zugelassen ist (Novartis, 2021), sind die zur Behandlung von HES empfohlenen Therapien, wie Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein ungünstiges Sicherheitsprofil auf, wodurch hoher Bedarf für neue und gezielte Therapien besteht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund zeigten sich zahlreiche zum Teil erhebliche positive Effekte von Mepolizumab in patientenrelevanten Endpunkten, darunter die signifikante Reduktion von HES-Schüben, die eine unzureichende Krankheitskontrolle widerspiegeln und sich durch Symptomverschlechterungen in einem oder mehreren Organsystemen äußern. Die verbesserte Symptomkontrolle unter Mepolizumab zeigt sich ebenfalls in einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs sowie einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten unter Mepolizumab verspürten eine Abnahme in den für sie als belastend wahrgenommenen Symptomen und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patienten in der Kontrollgruppe. Das sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab konnte erneut bestätigt werden. Es zeigt sich ein therapeutisch höchst bedeutsamer Vorteil mit Mepolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sodass Mepolizumab die Krankheitslast der Patient*innen mit HES signifikant reduziert.</p> <p>Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei erwachsenen Patient*innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne</p>	<p>Im Bereich der Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßige 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.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 f., 10 f.	<p>(1) Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Die Studie 200622 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA stellen Kortikosteroide und ggf. andere zytotoxische / immunsuppressive Wirkstoffe geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie dar. Eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht dabei nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.“</i></p> <p><i>„Zusammenfassend legt der pU keine Informationen dazu vor, ob bzw. inwiefern in der Studie 200622 eine Optimierung der Standardtherapie erfolgte, die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe erforderlich wäre. Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Mepolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Allerdings bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen unklar, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine unwirksame Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Eine Optimierung der Standardtherapie war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Anpassungen der Standardtherapie waren lediglich vorübergehend im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben vorgesehen. Für die in die Studie 200622 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit schwerer HES und aktuellem Schubgeschehen, ist allerdings davon auszugehen, dass eine unzureichend kontrollierte Erkrankung vorliegt und die Patientinnen und Patienten potenziell von einer Optimierung der Standardtherapie profitiert hätten.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Darüber hinaus erhielten 26 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie 200622 zu Studienbeginn weder orale Kortikosteroide noch eine zytotoxische / immunsuppressive Therapie und damit keinen der geeigneten Komparatoren gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Anhang B, Tabelle 13). Auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen bleibt unklar, ob für diese Patientengruppe eine Therapie mit den oben genannten Wirkstoffen geeignet gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass jedoch Patientinnen und</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten ohne Ansprechen auf orale Kortikosteroide bzw. mit Hypersensitivität gegenüber Steroiden aus der Studie 200622 ausgeschlossen waren, erscheint es wahrscheinlich, dass für die Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Standardtherapie möglich gewesen wäre.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>a) Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Aus Sicht von GSK ist die ZVT („Therapie nach ärztlicher Maßgabe“) in der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie 200622 adäquat umgesetzt. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Als ZVT wurde vom G-BA eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt (7G-BA, 2019). Der G-BA stellte zudem fest:</p> <p><i>„Für die Behandlung des HES ohne FIP1L1-PDGFRα-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,</i></p>	<p>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-PDGFRα-Umlagerung sowie Patientinnen und Patienten mit</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.“</i></p> <p>Da es keine zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung des HES ohne FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung gibt, kann § 6 Abs. 3 Nr. 1 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung („<i>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i>“) nicht erfüllt sein (⁸G-BA, 2021). Der G-BA hat demnach folgerichtig eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als ZVT festgelegt, innerhalb derer die oben genannten Komparatoren herangezogen werden <u>können</u> (aber nicht <u>müssen</u>). Folglich können auch weitere Therapien infrage kommen, sofern diese „nach Maßgabe des Arztes“ erfolgen.</p> <p>Grundsätzlich erfolgt die Therapie bei der Behandlung des HES immer nach „ärztlicher Maßgabe“, denn es existieren neben Mepolizumab keine weiteren Arzneimittel mit einem nachgewiesenen Nutzen im Anwendungsgebiet, ebenso wenig wie ein allgemein gültiger Therapiealgorithmus zur Therapieeskalation im Sinne einer additiven oder sequenziellen Therapie oder zur Dosisoptimierung. Demzufolge muss sich der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin bei der Dosierung der zugrundeliegenden Basistherapie ausschließlich auf die eigene klinische Erfahrung verlassen. Auch der G-BA hält in der</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Niederschrift zur Beratung fest, „dass die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert ist. Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews oder systematischen Reviews identifiziert werden.“ (7G-BA, 2019).</p> <p>Grundlegend ist zu beachten, dass vor Studieneinschluss sämtliche in die Studie 200622 eingeschlossene Patient*innen im Verlauf ihrer HES-Erkrankung bereits mit OCS oder immunsuppressiver/zytotoxischer Therapie behandelt wurden (9GSK, 2020). Aufgrund der heterogenen Erscheinungsformen und des natürlichen Krankheitsverlaufs des HES kommen jedoch nicht ausschließlich Kortikosteroide oder zytotoxische / immunsuppressive Therapien infrage, deren Einsatz ohnehin kontinuierlich überprüft werden sollte und wenn möglich zu minimieren ist. Pulmonale, dermatologische und gastrointestinale Manifestationen gehören zu den häufigsten HES-Manifestationen (10Ogbogu, et al., 2009;11Williams, et al., 2016). Entsprechend handelt es sich bei den Wirkstoffen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat, Omeprazol, Salbutamol, Tiotropiumbromid, Triamcinolonacetonid und Cetirizin, welche 41% der Patient*innen im Interventionsarm bzw. 35% im Kontrollarm erhielten, um spezifische HES-Therapien.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wird die Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie trotz der adressierten Unsicherheiten aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der entsprechend</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt lag der Anteil an Patient*innen, die eine HES-spezifische Therapie erhielten somit bei 93% im Interventionsarm und 91% im Kontrollarm (siehe Tabelle 1) (2IQWiG, 2022).	heterogenen Therapieoptionen sowie der Einschlusskriterien der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Tabelle 1: HES-Therapie zu Studienbeginn - RCT, direkter Vergleich Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + Standardtherapie N ^a = 54	Placebo + Standardtherapie N ^a = 54
Studie 200622		
Jegliche HES-Therapie zu Studienbeginn, n (%)	50 (93)	49 (91)
orale Kortikosteroide [mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent]	40 (74)	38 (70)
1 bis ≤ 5	13 (24)	11 (20)
> 5 bis ≤ 10	16 (30)	18 (33)
> 10 bis ≤ 20	6 (11) ^b	8 (15) ^b
> 20	5 (9)	1 (2)
zytotoxische/immunsuppressive Therapie ^c	14 (26)	9 (17)
andere HES-Therapie ^d	22 (41)	19 (35)
weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische/immunsuppressive Therapie	11 (20)	14 (26)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. eigene Berechnung c. zytotoxische/immunsuppressive Therapie umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Hydroxycarbamid, Ciclosporin, Imatinib, Methotrexat, Tacrolimus, Azathioprin d. andere HES-Therapien umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat, Omeprazol, Salbutamol, Tiotropiumbromid, Triamcinolonacetonid, Cetirizin HES: hypereosinophiles Syndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

(Quellen: ²IQWiG, 2022)

Selbst die 9% der Patient*innen im Interventionsarm und 7% der Patient*innen im Kontrollarm, die keine spezifische HES-Therapie zu Studienbeginn erhielten, wurden nach Maßgabe des Arztes im Sinne der ZVT therapiert, da auch keine Medikation (beobachtendes Abwarten) eine adäquate Therapie darstellt, wenn aus ärztlicher Sicht unter einer Nutzen-/Risikoabwägung zu diesem Zeitpunkt keine HES-Basistherapie erforderlich ist. Bei Auftreten einer klinischen Verschlechterung war es zusätzlich im Rahmen des Studienverlaufs erlaubt, die Therapie entsprechend anzupassen und den Krankheitsschub zu behandeln. Selbst wenn man theoretisch unterstellt, dass die 9% bzw. 7% der Patient*innen

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht der ZVT entsprechen würden, wäre dieser Anteil (1) vernachlässigbar klein und (2) auf die beide Studienarme gleichmäßig verteilt.</p> <p>b) Therapieanpassung im Sinne einer Therapieoptimierung</p> <p>Aus Sicht von GSK ist auch die vom IQWiG adressierte „Therapieanpassung im Sinne einer Therapieoptimierung“ in der Studie 200622 adäquat umgesetzt.</p> <p>Um in die Studie 200622 aufgenommen werden zu können, musste bei den Patient*innen die Grundvoraussetzung einer stabilen Basistherapie seit mindestens 4 Wochen erfüllt sein. Dementsprechend war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine weitere Erhöhung oder Optimierung der Therapie erforderlich, da die Dosierung und Medikation bereits „nach Maßgabe des Arztes“ erfolgte und somit eine optimierte Therapie zu Studienbeginn vorlag. Andernfalls wäre die Basistherapie nicht stabil gewesen.</p> <p>Auch die Tatsache, dass es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um ein „unzureichend kontrolliertes HES“ handelt (⁴GSK, 2021; ⁵GSK, 2021), widerspricht der adäquaten Umsetzung der ZVT in der Studie 200622 nicht. Wiederkehrende Symptome oder Schübe stellen ein zentrales Merkmal der</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung dar. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Anzahl der Schübe innerhalb der letzten 12 Monate (¹²Kahn, et al., 2017). Dass bei den Patient*innen der Studie 200622 ein unkontrolliertes HES vorliegt, ist dadurch begründet, dass mindestens 2 HES-Schübe in den letzten 12 Monaten erfolgt sind und dies ein Einschlusskriterium für die vorgelegte Studie darstellt (¹³Roufousse, et al., 2020). Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei Studieneinschluss eine „unzureichende Optimierung der Therapie“ vorlag.</p> <p>Wichtig zu beachten ist, dass die durchschnittliche Anzahl an HES-Schüben der Patient*innen in den 12 Monaten vor Einschluss bei 2,7 Schüben pro Jahr lag. Nach Studieneinschluss reduzierte sich die annualisierte Rate auf 1,46 Schübe im Kontrollarm und 0,5 Schübe im Interventionsarm (¹³Roufousse, et al., 2020). Durch die optimale HES-Basistherapie hat sich die HES-Schubrate im Kontrollarm annähernd halbiert, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patient*innen eine adäquate Therapie erhielten. Zusätzlich war es den behandelnden Studienärzt*innen erlaubt, im Falle einer Verschlechterung der Symptome die Therapie entsprechend anzupassen, um den Krankheitsschub adäquat zu behandeln.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die ZVT in der Studie 200622 adäquat umgesetzt und die Herleitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen vollumfänglich möglich.</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c) Jugendliche und Erwachsene in Studie 200622</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Unabhängig davon, dass die Studie 200622 aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, liegen folgende weitere Unsicherheiten bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulation vor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>- In die Studie 200622 wurden gemäß Studienplanung Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Mepolizumab ist jedoch auf die Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten beschränkt. Tatsächlich wurde in die Studie mit 4 (4 %) Jugendlichen ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten im Alter < 18 Jahre eingeschlossen (siehe Tabelle 12 in Anhang B).</i> <p>Position von GSK:</p> <p>Wie das IQWiG selbst feststellt, waren lediglich 4% der Proband*innen Jugendliche und damit außerhalb des zugelassenen</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebietes. Daher ist dieser Anteil aus Sicht von GSK zu vernachlässigen, sodass der Zusatznutzen von Mepolizumab auf Basis der gesamten Studienpopulation abgeleitet werden kann.</p> <p>d) Klonale Hypereosinophilie und weitere Translokationen</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, bei denen keine klonale Hypereosinophilie vorliegt. Aus der Studie 200622 waren Patientinnen und Patienten mit einer FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung zwar ausgeschlossen. Da in der Studie keine Untersuchungen zu weiteren Translokationen erfolgten, bleibt unklar, ob Patientinnen mit anderen Mutationen als Ursache einer klonalen Hypereosinophilie in die Studie eingeschlossen wurden. Mit der FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung wurden allerdings Patientinnen und Patienten mit der gängigsten Ursache einer klonalen Hypereosinophilie ausgeschlossen. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.“</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von GSK:</p> <p>Andere Mutationen als die FIP1-L1-Tyrosinkinasefusionsgen-Mutation sind, wie auch das IQWiG feststellt, eine Rarität. Die Patienten mit anderen Mutationen als Ursache einer klonalen Hypereosinophilie imponieren durch ein anderes klinisches Erscheinungsbild. Es bestehen weniger Organbeteiligungen. Anders als beim HES liegt meist gleichzeitig eine Anämie oder Thrombozytopenie vor. Diese Patienten wären also gar nicht in die Studie eingeschlossen worden. Sie hätten schon im Vorfeld nicht auf die Glukokortikoidgabe angesprochen. Doch selbst wenn sie in die Studie eingeschlossen worden wären, ist es fraglich, ob sie von Mepolizumab profitiert hätten. Die Effektstärke von Mepolizumab wäre dann in der Studie unterschätzt worden.</p>	
S. 20	<p>(2) Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Der pU berücksichtigt keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung anfallen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG ist der Meinung, dass für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe entstanden, die von GSK nicht berücksichtigt worden seien.</p> <p>Diese Ansicht ist für GSK nicht nachvollziehbar.</p> <p>Fertigpen und Fertigspritze sind die bei dieser Indikation die präferierten Darreichungsformen. Das Pulver hat hier lediglich eine historische Bedeutung, da es die erste zugelassene Darreichungsform war und bei einer feilgebotenen Menge von 100 mg auch eine Dosisreduktion für die Anwendung bei Kindern in der ersten zugelassenen Indikation schweres eosinophiles Asthma möglich ist (⁴GSK, 2021;⁵GSK, 2021).</p> <p>Selbst wenn das Pulver für die Indikation HES angewendet wird, so würde es in den verordnenden Zentren rekonstituiert, wofür lediglich Wasser für Injektionszwecke erforderlich ist. Eine Rekonstitution in einer Apotheke ist nicht notwendig und damit auch im GKV-System nicht wirtschaftlich und somit auch nicht erbringbar. Eine Rekonstitution in der Apotheke wäre allein logistisch nicht möglich, da eine rekonstituierte Lösung eine begrenzte Verwendbarkeit hat und für den Transport die Einhaltung der Kühlkette gewährleistet sein muss. Gemäß Fachinformation von Mepolizumab sollte die rekonstituierte Lösung</p>	<p>sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sofort verwendet werden (⁵GSK, 2021). Die Verabreichung in der Praxis ist mit den Konsultationspauschalen abgegolten. Dem Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen der KBV ist zu entnehmen, dass subkutane Injektionen (wie in dem vorliegenden Fall) nicht gesondert abgerechnet werden können (¹⁴KBV, 2022).</p> <p>Selbst wenn dies separat berechnungsfähig wäre, so entstünden aufgrund der Gesamtvergütung der ambulanten Leistungen keine Mehrausgaben für das GKV-System.</p> <p>Durch die Verabreichung von Mepolizumab entstehen somit, unabhängig von der Darreichungsform, keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.</p>	
	<p>(3) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]</p> <p>Das IQWiG hat die im parallel laufenden Verfahren von Mepolizumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP eingereichten Daten zum SF-36 als nicht verwertbar eingestuft. Da auch im vorliegenden Dossier Daten zum SF-36 vorgelegt wurden, weist GSK an dieser Stelle noch einmal darauf hin, dass diese Daten korrekt sind. Zur Auswertung wurde die von Qualitymetric bereitgestellte Standardsoftware benutzt.</p>	<p>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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Analysen zur Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 32 herangezogen. Für den</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PCS und MCS werden gemäß dem Manual zum SF-36 folgendermaßen berechnet: Die Summenkomponenten des SF-36 werden nach einem standardisierten dreistufigen Verfahren berechnet. Zunächst werden alle acht Domänen-Scores (Bereich = 0-100) durch eine lineare z-Score-Transformation standardisiert. Die z-Scores werden berechnet, indem die Mittelwerte der Domänen-Scores für die Normstichprobe 2009 des SF-39 von den Domänen-Scores der einzelnen Patienten abgezogen und die Differenz durch die Standardabweichung der Normstichprobe 2009 geteilt wird. Zweitens werden die z-Scores mit den Koeffizienten der Domänen für PCS und MCS multipliziert und über alle acht Domänen summiert. Schließlich werden die t-Scores berechnet, indem die erhaltenen PCS- und MCS-Summen mit 10 multipliziert und zum Produkt 50 addiert werden, um einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe 2009) zu erhalten. Ein T-Score unter 50 bedeutet dementsprechend eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit der Normalbevölkerung, ein T-Score über 50 eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (15Taft, et al., 2001). Die Normierung der Skalenspannweite auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) wurde, wie im Manual des SF-36 beschrieben durchgeführt.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich in der Studie 200622 bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, PCS bzw. MCS) folgendes Bild: Bei Anwendung des in der wissenschaftlichen Literatur etablierten Response-Schwellenwertes von 5 Punkten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und der ZVT vor. Die kürzlich vom IQWiG vorgeschlagene Response-Schwellen von 15% der Skalenspannweite übersetzt sich zu einem Schwellenwert von 9.4 (PCS) bzw. 9.6 (MCS). Unter Anwendung dieser Schwellen stellte sich unter Mepolizumab bei 30% der Patienten eine Verbesserung der körperlichen Dimension der Lebensqualität (PCS) ein, in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 7% der Patienten (RR (95% KI): 0.25 (0.07, 0.69)).</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1302 Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-151_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1301 Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1306 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2021 22.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022573>.
5. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2021 12.03.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020888>.
6. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Glivec® Filmtabletten 2021 08.03.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008242>.
7. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-171. 2019 11.12.2019.
8. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021 08.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
9. GSK, GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (CSR, 200622). 2020 11.05.2020.
10. Ogbogu PU; Bochner BS; Butterfield JH; Gleich GJ; Huss-Marp J; Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1319-25.e3.
11. Williams KW; Ware J; Abiodun A; Holland-Thomas NC; Khoury P; Klion AD. Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(5): 941-7.e1.
12. Kahn JE; Groh M; Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 216.
13. Roufosse F; Kahn J-E; Rothenberg ME; Wardlaw AJ; Klion AD; Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(6): 1397-405.

14. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen 2022 12.03.2022. Available from: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/1_162398017933962904420416.html.

15. Taft C; Karlsson J; Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? Quality of Life Research. 2001; 10(5): 395-404.

5.2 Stellungnahme Professor Metz, Charité Berlin

Datum	18.März.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Martin Metz</i> Institut für Allergieforschung Charité -Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Metz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim hypereosinophilen Syndrom (HES) handelt es sich nicht nur um eine sehr seltene Erkrankung (wie im Dossier und in der Nutzungsbewertung korrekt dargestellt), sondern auch um eine multidisziplinäre Erkrankung. Dies bedeutet, dass die sowieso schon sehr wenigen Patient:innen sich auf zahlreiche verschiedene Disziplinen (v.a. Rheumatologie, Dermatologie, Hämatologie, Pulmologie, Gastroenterologie) aufteilen. Da bislang keine zugelassene Therapieoptionen für das HES zur Verfügung stehen muss auf Therapieempfehlungen zurückgegriffen werden für die gezeigt wurde, dass sie zumindest einzelne Aspekte des HES (z.B. pulmonale Beteiligung oder Hautbeteiligung) unterdrücken können, unabhängig von den daraus möglicherweise entstehenden Nebenwirkungen. Allgemeine Aussagen zur Effektivität und Sicherheit der bisher verwendeten Therapien sind nur schwer oder gar nicht machbar.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Metz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, letzter Absatz und S. 10	<p>Anmerkung: Der letzte Satz auf S. 4 in der Dossierbewertung des IQWiG entspricht nicht der medizinischen Realität. „Eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht dabei nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.“</p> <p>Hier und an anderer Stelle wird angegeben, dass „Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib“ geeignete Therapien nach ärztlicher Maßgabe darstellen. Diese Aussage ist nur eingeschränkt gültig, da z.B. Imatinib, aber auch myelosuppressive Therapien, als nebenwirkungsreiche Off-label Therapie mit eingeschränkter Wirksamkeit nur in verzweifelten Fällen zum Einsatz kommen würde, da keine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht.</p> <p>Die Gabe von Kortikosteroiden stellt die empfohlene Standardtherapie des HES dar, jedoch ist es falsch anzunehmen, dass ein nicht ausreichendes Ansprechen auf Prednisolon gleichzeitig bedeutet, dass „noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen“. Sowohl die Wirkung als auch die Nebenwirkungen von</p>	<p>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-PDGFRα-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</p>

Stellungnehmer: Prof. Metz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kortikosteroiden (hier zumeist Prednisolon oral) sind stark abhängig von der Dosis, aber v.a. auch von der Dauer der Therapie. Kurzzeitig (z.B. wenige Tage) sind auch sehr hohe Dosierungen (z.B. 100mg) von Prednisolon gut verträglich. Langfristig führen auch relativ niedrige Dosierungen (z.B. 20mg pro Tag) zu z.T. erheblichen Nebenwirkungen mit gravierenden gesundheitlichen Konsequenzen. Beim HES handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die zumeist in Schüben verläuft, dies bedeutet, dass die Patient:innen dauerhaft eine Therapie benötigen. Es wird daher grundsätzlich versucht die niedrigstmögliche Prednisolondosis zu verordnen und ggf. wird in einem Schub diese Dosierung kurzfristig erhöht. Es stellt also keine „Therapieoptimierung“ dar, wenn die Prednisolondosis als Basismedikation erhöht wird.</p> <p>Beispielhaft verweise ich auf einen Fallbericht eines HES Patienten von uns, der über Jahre (neben weiterer Therapie) eine Prednisolontherapie von 15-25mg pro Tag erhalten hatte (1). Trotz seines jungen Alters (34 Jahre zum Zeitpunkt der letzten Konsultation) hatte er aufgrund der dauerhaften Prednisolontherapie eine Osteoporose entwickelt und dadurch bereits zwei Spontanfrakturen der Unterschenkel erlitten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In meiner Funktion als behandelnder Arzt von Patienten mit HES sehe ich die in der Studie 200622</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Metz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestelltes therapeutisches Vorgehen als eine Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Metz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Buttgereit T, Bonnekoh H, Church MK, Bergmann KC, Siebenhaar F, Metz M. Effective treatment of a lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome with reslizumab. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Nov;17(11):1171-1173.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Datum	15. März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala) <i>Therapeutisches Gebiet: Hypereosinophiles Syndrom</i>
Stellungnahme von	Deutsche Atemwegsliga e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Nutzenbewertung von Mepolizumab für die Behandlung des Hypereosinophiliesyndroms konnte IQWiG für die Mepolizumab-Behandlung keinen Zusatznutzen feststellen. Dies lag daran, dass die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie – „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ -nicht umgesetzt worden sei. Diese Therapie wurde wie folgt definiert:</p> <p>„Für die Behandlung des HES ohne FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Der G-BA hat folgende Wirkstoffe als Komparatoren im Rahmen der Studie als geeignet festgelegt: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspräche nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.</p> <p>Hypereosinophilie Syndrome sind seltene („orphan“) Erkrankungen mit einer Inzidenz im Vereinigten Königreich von 0.04, 95% CI (0.01–0.07) bis 0.17, 95% CI (0.10–0.26) per 100,000 person-years zwischen 2010 und 2018 in dem Clinical Practice Research Datalink (CPRD), der Daten von 22 Millionen Personen enthält.[1]</p> <p>Ärzte in der Deutschen Atemwegsliga e.V., Repräsentanten großer pneumologischer Kliniken und Praxen haben einzelne Fälle behandelt.</p>	<p>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-PDGFRα-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</p>

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir möchten deshalb aus klinischer Sicht zu einigen Punkten der Bewertung Stellung nehmen.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es handelt sich um eine prospektive Studie, deren primärer Endpunkt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsschub des HES war. Eingeschlossen wurden Patienten, die seit mindestens 4 Wochen eine unveränderte Therapie, mit anderen Worten gerade keinen akuten Krankheitsschub hatten. In Anbetracht der Tatsache, dass es für HES keine zugelassene Therapie gibt und die „off label“ vom G-BA beispielhaft aufgezählten Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroide schwerwiegende Nebenwirkungen entfalten können, ist es in der klinischen Praxis undenkbar einen stabilen HES Patienten – sei es unter zytotoxischer / immunsuppressiver Therapie oder wie bei 30% der Patienten in Kontrollarm gerade ohne aktuelle Therapie einer „Therapieoptimierung“ zu unterziehen.2. Bei Auftreten von Schüben war eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ möglich und geboten, wie es in der klinischen Praxis erfolgen muss, Patienten könnten ansonsten an den Folgen des Schubes z.B. mit kardialer Beteiligung sterben.3. Es ist klinisch üblich, toxische Therapien auf das notwendige Mindestmaß zu reduzieren; also nach Abklingen des Schubes	<p>sollte die Dosierung – insofern medizinisch angemessen – erneut reduziert werden.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„soweit medizinisch angemessen, wieder auf das Regime zu Studienbeginn anzupassen“. Dieses Prinzip ist wohlbekannt in der Medizin, zum Beispiel bei der Behandlung von Asthma-Exazerbationen und ist in den entsprechenden Leitlinien so festgelegt</p> <p>4. Bei Verdoppelung der Eosinophilenzahl war es möglich, eine doppelblinde Kortikosteroidtherapie durchzuführen. Dies ermöglicht es, für die zukünftige Therapie Evidenz für die Notwendigkeit der Behandlung der reinen „Laborwerte“ zu bekommen.</p> <p>Zusammenfassend erlaubte nach unserer klinischen Auffassung das Studiendesign der Studie 200622 eine den üblichen klinischen und ethischen Kriterien entsprechende „Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe“</p>	<p>Patientinnen und Patienten im Kontrollarm außerhalb eines Schubs keine HES-spezifische Therapie.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Requena G, Logie J, Gibbons DC et al. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immunity, inflammation and disease* 2021; 9: 1447-1451

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Mepolizumab (Nucala) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Mepolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Zudem definiert der G-BA folgende Hinweise zur Umsetzung: <i>„Patienten mit FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung wurden in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Der G-BA geht zum aktuellen Zeitpunkt 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. Eine abschließende Einschätzung der Relevanz der Patientengruppe mit klonaler Hypereosinophilie kann jedoch erst im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgen.</i></p> <p><i>Folgende Wirkstoffe können als Komparatoren im Rahmen einer Studie geeignet sein: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.“</i></p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bemängelt wurde hier die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen

Datum	21.3.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab - IQWiG-Berichte – Nr. 1301
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Randolph Brehler</i> Universitätsklinikum Münster Von-Esmarch-Straße 58 48 149 Münster für den Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Standardtherapie für hypereosinophile Erkrankungen gab es in der Vergangenheit nicht, Medikamente sind zur Behandlung dieser seltenen Erkrankung nicht zugelassen.</p> <p>In der aktuellen Literatur werden für das idiopathische hypereosinophile Syndrom (ausgeschlossen sein müssen alle anderen Ursachen für eine Hypereosinophilie) an erster Stelle orale Glukokortikoide empfohlen, die potent anti-eosinophil wirken. Insbesondere bei ausbleibender Wirkung von oralen Glukokortikoiden können andere Immunsuppressiva im Sinne eines individuellen Heilversuches eingesetzt werden (1).</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Eine Leitlinie zur Behandlung des hypereosinophile Syndroms existiert in Deutschland nicht.</p>	
<p>In Deutschland stellen orale Glukokortikoide für das HES (idiopathisches hypereosinophiles Syndrom) vermutlich die am häufigsten eingesetzte Therapie dar, die Dosis richtet sich nach dem Ansprechen der Erkrankung. Bei ausbleibender Wirkung und gegebenenfalls zur Einsparung oraler Glukokortikoide werden im Sinne von individuellen Heilversuchen verschiedene andere Medikamente eingesetzt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Berichte – Nr. 1301, Seite 3 Tab 2 d	<p>Anmerkung: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen..</p> <p>Orale Glukokortikoide werden zur Therapie des idiopathischen unzureichend kontrollierten HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache wegen des in der Regel guten Ansprechens der Eosinophilen auf Glukokortikoide eingesetzt, die Dosis richtet sich nach dem Ansprechen. Bei fehlendem Ansprechen und auch zum Einsparen von oralen Glukokortikoiden werden individuell Medikamente im Sinne eines individuellen Heilversuchs eingesetzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Anpassung der Dosis einer oralen Kortikosteroidtherapie bei Auftreten von Exazerbationen/Krankheitserscheinungen des HES, gegebenenfalls in Kombination mit einer individuellen Immunsuppression/zytoreduktiven Therapie ist geeignet um die Wirksamkeit von Mepolizumab in der Behandlung des idiopathischen hypereosinophile Syndroms festzustellen.</p>	<p>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-PDGFRα-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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
QWiG-Berichte – Nr. 1301, Seite 4 Ergebnisse	<p>Anmerkung: Die zitierte RCT 200622 Studie entspricht einem fachgerechten und üblichem medizinischen Vorgehen in der Therapie des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms. Bei Auftreten von Krankheitserscheinungen (flare) ist die Anpassung der oralen Glukokortikoiddosis bei gegebenenfalls Beibehaltung der zusätzlichen Immunsuppressiven/zytoreduktiven Behandlung aus medizinischer Sicht fachgerecht, da in der Regel ein rasches Ansprechen auf orale Glukokortikoide zu erwarten ist. Zusätzlich gegebene immunsuppressive/zytoreduktive Medikamente wirken deutlich langsamer, sodass eine Anpassung dieser Therapie nur erfolgt wenn kein Ansprechen auf diese zusätzlich verabreichten, für die Erkrankung nicht zugelassenen Medikamente, festgestellt werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab eine relevante Studie (RCT 200622) zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	Der G-BA verweist auf die obigen Ausführungen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>QWiG-Berichte – Nr. 1302, Seite 5 Ergebnisse zum Zusatznutzen</p>	<p>Anmerkung: In die zitierte RCT 200622 Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit oralen Kortikosteroiden oder individuell mit immunsuppressiven und/oder zytotoxischen Therapeutika mindestens über 4 Wochen vor Einschluss in die Studie behandelt worden waren. Während der Studie konnten die Dosis oraler Kortikosteroide angepasst werden, andere Therapien wurden im Sinne eines eventuellen Heilversuchs kontinuierlich fortgeführt. Primärer Zielparameter war die Häufigkeit des Auftretens von Krankheitssymptomen, die mit einer Anpassung der Dosis oraler Glukokortikoide behandelt werden konnten. Das Vorgehen entspricht durchaus dem üblichen Vorgehen bei Behandlung eines HES.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Bewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache, liegen geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Literaturverzeichnis

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 Jan 1;97(1):129-148.

5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Mepolizumab (Nucala®) ist das erste Verfahren zu einem für die Therapie des hypereosinophilen Syndroms (HES) zugelassenen Arzneimittels. Mepolizumab ist zugelassen für die Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patient*innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>s</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="165 975 1355 1177"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-													

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Das Hypereosinophile Syndrom (HES) ist eine seltene Erkrankung. Charakteristisch sind Eosinophilie und Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme mit und ohne Krankheitsschüben, sog. <i>Flares</i>. Die Schwere der Erkrankung richtet sich in der Regel nach dem Ausmaß des Organbefalls und der konsekutiven Organdysfunktion. Für das HES im Speziellen sind keine Medikamente zugelassen. Die zur Anwendung kommenden Therapien, auch im Sinne der festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie, erfolgen in Anlehnung an die Leitlinienempfehlung und den Erfahrungen aus der Behandlung klinisch verwandter Autoimmunerkrankungen.• Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Mepolizumab vs. Placebo ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie (FLARE, 200622) für Patient*innen mit schwerem HES, die eine Standard of care (SoC) Therapie erhielten. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit mindestens zwei Flares in den letzten 12 Monaten. Innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss mussten die Patient*innen unter ihrer individuellen Therapie einen stabilen Krankheitsverlauf aufgewiesen haben, d.h. Kontrolle ihrer Symptome und Eosinophilenzahlen ohne notwendige Dosisanpassung oder Therapieeskalation. Zusätzlich erhielten die Patient*innen dann 4-wöchentlich Mepolizumab 300mg s.c. oder Placebo. Die erlaubte Basistherapie umfasste u.a. orales Kortikosteroid (OCS), Immunsuppressiva oder zytoreduktive Therapie. Die Studie hatte eine Laufzeit von 32 Wochen.• Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil von Patient*innen in beiden Studienarmen, die innerhalb der 32-wöchigen Studiendauer ein HES-Flare erlitten. Ein Flare war definiert als eine Verschlechterung der Eosinophilenzahl und/oder der HES-assoziierten Symptome,	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die eine Steigerung der OCS-Dosis oder eine Anpassung der Immunsuppression/Zytoreduktion notwendig machten. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Flares und die Anzahl der Flares pro Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Rate an Flares war unter Mepolizumab um 50% niedriger als unter Placebo.• Das Risiko für das Auftreten des ersten Flares war unter Mepolizumab um 66% niedriger als unter Placebo.• Mepolizumab führte zu einer nachhaltigen Senkung der Eosinophilie im peripheren Blut.• Mepolizumab führte zur Zunahme des Anteils von Patient*innen, die nur noch eine niedrige Tagesdosis von oralen Kortikosteroiden (OCS, $\leq 7,5$ mg) benötigten.• Mepolizumab führte zu einer Reduktion der am stärksten belastenden, organbezogenen Symptome sowie der Fatigue.• Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen war niedrig.• Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Fachexpert*innen erstellt. Fokus ist die Sorge um die Sicherstellung der angemessenen, medikamentösen Standardtherapie im Studienverlauf. <p>Mepolizumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für Patient*innen mit schwerem Verlauf eines HES. Dies sind insbesondere Patient*innen, die trotz einer langfristigen und adaptierten Therapie unter rezidivierenden, symptomatischen Schüben mit zum Teil lebensbedrohlichen Organmanifestationen leiden. Mepolizumab ist in der Lage die Zahl der</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Flares zu reduzieren, die Eosinophilenzahl dauerhaft zu kontrollieren und in der Erhaltungstherapie die Dosis der OCS zu reduzieren.</p> <p>Der im Jahr 2004 gestellte Antrag eines Orphan Drug Status für Mepolizumab beim HES war 2020 zurückgezogen worden.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das HES ist eine seltene und individuell sehr heterogen verlaufende Erkrankung [1-4]. Nach Ausschluss anderer Ursachen einer Eosinophilie wird es auch als „Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom“ bezeichnet, und ist folgendermaßen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$) für ≥ 6 Monate2. Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie3. Ausschluss von AML, MPN, CEL, NOS, MDS, MDS/MPN und SM, Ausschluss von Rearrangierungen von <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i> und <i>PCM1-JAK2</i>4. Immunphänotypischer Ausschluss eines aberranten T-Zell Klons5. Eosinophilie-bedingter Organschaden* <p>* ohne Organbeteiligung: idiopathische Hypereosinophilie bzw. Hypereosinophilie unklarer Signifikanz (HE_{US})</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Prävalenz wird mit 1-9/100.000 angegeben [5], die Dunkelziffer liegt sicherlich deutlich höher. Das HES tritt vor allem im mittleren Lebensalter auf, die Altersspanne ist aber sehr breit. Auch Jugendliche und junge Erwachsene können erkranken.</p> <p>Das Krankheitsbild ist komplex. Nicht selten wird die Diagnosestellung verzögert, da durch die Symptomvielfalt diverse Facharztgruppen wie Dermatologen, Allergologen, Immunologen, Gastroenterologen und Hämatologen sowie hausärztlich tätige Internisten und Allgemeinärzte zu unterschiedlichen Fragestellungen und Zeitpunkten beteiligt sind. Das komplexe Krankheitsbild mit Multiorganbeteiligung wird dadurch häufig übersehen. Es ist aus therapeutischer und prognostischer Sicht essentiell, die Beteiligung von einem oder mehreren Organen gezielt nachzuweisen bzw. auszuschließen.</p> <p>Obwohl alle Organsysteme betroffen sein können, manifestiert sich das HES am häufigsten an Haut (z.B. Urticaria, Juckreiz), obere und untere Atemwege (z.B. Sinusitis, Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, Lungenfibrose), Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Kolitis, Gastritis, Aszites, Hepatopathie), Herz (z.B. Endomyokardfibrose, intrakardiale Thromben, Peri-/Myokarditis, Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Herzrhythmusstörungen) und Nervensystem (z.B. neurologische Defizite, Polyneuropathien, TIA, Insult). Bei Patient*innen mit HES ist die frühzeitige Identifikation einer kardialen Beteiligung von essentieller therapeutischer (OCS alleine vs. Kombinationstherapie, z.B. mit Cyclophosphamid) und prognostischer Bedeutung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben diesen organbezogenen, z.T. lebensbedrohlichen Komplikationen, v.a. der Lunge und des Herzens, leiden die Patient*innen sehr stark unter verschiedenen Allgemeinsymptomen wie Fatigue, Fieber, Myalgie u.a.m.</p> <p>Die Erkrankung verläuft schubweise mit individuell sehr variablen Krankheitsverläufen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Entscheidung einer Therapie hängt vom Ausmaß der klinischen Symptomatik, der Anzahl und dem Ausmaß der Organbeteiligung und dem damit verbundenen Risiko einer dauerhaften irreversiblen Organschädigung ab. Die Basis der Behandlung bildet die Therapie mit OCS in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid) oder - aus unserer Sicht eher seltener - zytoreduktiven Medikamenten (z.B. Hydroxyurea, Interferon).</p> <p>Kortikosteroide</p> <p>Weitgehend den Empfehlungen bei anderen Autoimmunerkrankungen folgend, basiert die Behandlung des HES auf der systemischen Gabe von OCS. Hierunter zeigt sich in der Regel ein rascher (innerhalb von 1-2 Wochen) Abfall der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut. In der Erhaltungstherapie ist häufig eine Dosis von mehr als 5 mg oder seltener mehr als 10 mg/Tag notwendig, um die Symptome und die Eosinophilie zu kontrollieren. Hier sollte zur Vermeidung von Nebenwirkungen (opportunistische Infektionen, z.B. Pneumocystis-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pneumonie und Osteoporose) frühzeitig eine Umstellung auf andere OCS-sparende Medikamente erfolgen.</p> <p>Immunsuppressiva</p> <p>Patient*innen, die mehr als 10 mg/d Steroide zur Kontrolle von Symptomen, Organbeteiligung und Eosinophilie benötigen, sollten zur Vermeidung von Sekundärschäden frühzeitig auf OCS-sparende Immunsuppressiva umgestellt werden. Hier existieren gute Erfahrungen für Methotrexat und Azathioprin, in schweren Fällen Cyclophosphamid.</p> <p>Analog den Empfehlungen für die Therapie der „Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)“ wird bei Patient*innen mit kardialer Beteiligung oder anderen schweren Organbeteiligungen Cyclophosphamid in Kombination mit OCS eingesetzt.</p> <p>Hydroxurea, Interferon alpha und Imatinib</p> <p>Klonale Eosinophilien (z.B. chronische Eosinophilenleukämie, myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie) machen weniger als 10% aller Eosinophilie-assoziierten Erkrankungen aus. Diese Patient*innen zeigen im Gegensatz zu HES-Patient*innen kein oder nur ein geringes Ansprechen auf OCS. Auf Imatinib sprechen nur Patient*innen mit einem, ggf. zum Diagnosezeitpunkt noch nicht identifizierten Tyrosinkinase-Fusionsgen, z.B. <i>FIP1L1-PDGFR</i>, an. In seltenen Fällen werden andere Fusionsgene identifiziert, die u.U.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer zielgerichteten Therapie zugänglich sind. Hierzu gehören Fusionen von FLT3 mit <i>ETV6/12p131</i>, <i>BCR/22q11</i>, <i>ZMYM2/13q12</i>, <i>TRIP11/14q32</i>, <i>SPTBN1/2p16</i>, <i>GOLGB1/3q13</i>, <i>CCDC88C/14q32</i>, <i>ZBTB44/11q24</i> und <i>MYO18A/17q12</i>, sowie von Fusionen von ABL1, vor allem mit <i>ETV6</i>. Diese Eosinophilien sollten mit TKI behandelt werden, nicht mit Mepolizumab.</p> <p>In allen anderen Fällen werden zytoreduktive Medikamente, z.B. Hydroxurea oder alternativ Interferon-alpha, analog der Therapie anderer myeloproliferativer Neoplasien eingesetzt, bei schweren Formen mitunter auch die allogene Stammzelltransplantation. Auch hier sind die Ziele die Reduktion der klinischen Symptome, der Eosinophilie in Blut und der betroffenen Organe, um die Organfunktion zu verbessern sowie als langfristige Perspektive Langzeitschäden zu vermeiden.</p> <p>In allen anderen Fällen werden zytoreduktive Medikamente, z.B. Hydroxurea oder alternativ Interferon-alpha, analog der Therapie anderer myeloproliferativer Neoplasien eingesetzt, bei schweren Formen mitunter auch die allogene Stammzelltransplantation. Auch hier sind die Ziele die Reduktion der klinischen Symptome, der Eosinophilie in Blut und der betroffenen Organe, um die Organfunktion zu verbessern sowie als langfristige Perspektive Langzeitschäden zu vermeiden.</p> <p>Viele Patient*innen benötigen zur Symptomkontrolle und Aufrechterhaltung der Organfunktion über Jahre hinweg qualitativ und quantitativ unterschiedliche Kombinationen aus OCS und immunsuppressiven oder zytostatischen Medikamente. Bei erneutem Auftreten von Beschwerden und/oder Anstieg der Eosinophilie im Blut (einem</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Flare entsprechend) wird in der Regel die Dosis der Mono- (OCS) oder Kombinationstherapie erhöht. Dies geschieht vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen von OCS (Infektionen, Osteoporose, Diabetes) und Immunsuppressiva/Zytostatika (u.a. Infektionen, Myelotoxizität, Niereninsuffizienz, Sekundärneoplasien u.a.m.). Ziel einer verbesserten Versorgungssituation muss es daher sein, Alternativen zu diesen Therapien zu finden, die helfen, die Anzahl von Flares und damit den Bedarf an aggressiveren Therapien zu reduzieren.</p> <p>IL-5 Antagonisten</p> <p>Interleukin-5 (IL-5) ist ein Schlüsselement in der Regulation von Wachstum, Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen. Mepolizumab ist ein gezielter, humanisierter Anti-IL-5-Antikörper. Als Arzneimittel wurde Mepolizumab erstmals im Jahr 2015 in der EU zur Therapie von Patient*innen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen.</p> <p>Aktuelle Daten aus der randomisierten, kontrollierten Studie zur systemischen Therapie mit Mepolizumab bei Patient*innen mit HES sind in Tabelle 2 zusammengefasst [6]. Die Daten der Extension Study wurde ebenfalls publiziert [7].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Systemische Therapie mit Mepolizumab bei Patient*innen mit HES					
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	HES Schub ² (RR ³)
Roufosse, 2020 [6], Dossier	HES, unter konventioneller Therapie	Placebo	Mepolizumab	108	30 vs 15 ⁶ 0,50 ⁷ p = 0,002
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² HES Schub – Schübe des Hypereosinophilen Syndroms; ³ RR – relatives Risiko; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Mepolizumab wurde im April 2021 von der FDA und im November 2021 von der EMA zugelassen. Es ist derzeit damit das einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur Therapie des HES mit einem sehr guten Verträglichkeitsprofil.</p>					

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Mepolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ entspricht dem klinischen Vorgehen, siehe Kapitel 3.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist die Studie 200622, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Mepolizumab versus Placebo. Basis der Therapie waren OCS, immunsuppressive und/oder zytoreduktive Arzneimittel. Diese Therapie wurde unter der Studienmedikation fortgeführt. Die Studiendauer betrug 32 Wochen.</p> <p>Das mediane Studienalter von 47 Jahren entspricht den klinischen Erfahrungen bei diesem Krankheitsbild, auch das ausgeglichene Geschlechtsverhältnis.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6], auch die Daten der Extension Study [7].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war kein Studienendpunkt. Angesichts der sehr langen Krankheitsverläufe ist diese Entscheidung nachvollziehbar. Ein Patient im Mepolizumab-Arm starb im Studienverlauf. Im Placebo-Arm wurde kein Todesfall dokumentiert.</p>	<p>In der Studie 200622 trat bis Woche 32 ein Todesfall im Mepolizumab-Arm auf. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. HES Schub</p> <p>Das Auftreten von einem oder mehreren Flares war primärer Studienendpunkt. Hier zeigte sich eine Halbierung der HES-Schübe.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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/μl erhöht hatte. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz von Laborparametern werden für die Nutzenbewertung lediglich die klinisch-manifestierten HES-Schübe betrachtet.</p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Eosinophilie</p> <p>Bereits ab der zweiten Woche war die Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut unter Mepolizumab signifikant reduziert (von 1.460 auf 170 Zellen/μl). In Woche 32 hatten betrug die Reduktion der Eosinophilen 92% im Vergleich zum Placebo-Arm.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) und als HES-DS erfasst. Im BFI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die am stärksten belastenden Symptome wurden im HES-DS erfasst. Hier zeigte sich ein durchgehender Unterschied zugunsten von Mepolizumab.</p>	<p>Der Brief Fatigue Inventory (BFI) und die Schwere der HES-Symptome (HES-DS) wurden für die Kategorie Morbidität berücksichtigt.</p> <p>Fatigue wurde in der Studie 200622 mittels BFI Item 3 (stärkste Fatigue) und mittels BFI-Gesamtscore (Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue) erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Fatigue zeigten sich zu Woche 32 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen lag bei 22% im Mepolizumab- und bei 13% im Placebo-Arm [6]. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag bei 19% im Mepolizumab- und bei 15% im Placebo-Arm. Die häufigsten, berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (13%), Harnwegsinfektionen (9%), Reaktionen an der Injektionsstelle (7%) und Fieber (7%).</p>	<p>Für die erhobenen Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Expert*innen erstellt. Im Bericht wird vor allem die Sorge um die Sicherstellung der angemessenen, medikamentösen Standardtherapie im Studienverlauf thematisiert. Hier ist anzumerken, dass die Anzahl der Flares pro Jahr innerhalb der Studie auch in der Vergleichsgruppe abnahm, so dass davon auszugehen ist, dass die Patient*innen mit ihrer Basistherapie nach ärztlicher Maßgabe gut eingestellt waren [6].</p>	<p>Die Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie wird 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei HES-Patient*innen mit häufig rezidivierenden Schüben und morbiditätsträchtiger Organmanifestation unter adäquater medikamentöser Therapie besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Gezielte Arzneimittel zur Therapie des HES sind bisher nicht zugelassen, Ausnahme ist die kleine Gruppe der klonalen Eosinophilien mit Organbeteiligung und <i>FIP1L1-PDGFR</i>A- oder noch viel selteneren Fusionsgenen unter Beteiligung der Tyrosinkinase <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i> oder <i>JAK2</i>.</p> <p>Mepolizumab ist ein IL-5-Inhibitor. Bereits im Jahr 2004 wurde ein Orphan-Drug-Status bei der EMA für den Einsatz von Mepolizumab beim HES beantragt. Im Jahr 2020 wurde der Antrag zurückgezogen [8].</p> <p>Die jetzt publizierten und sowohl für die Zulassung als auch für die frühe Nutzenbewertung vorgelegten Daten der FLARE-Studie bestätigen die hohe Wirksamkeit von Mepolizumab in der Reduktion der Eosinophilie. Klinisch führte Mepolizumab zu einer Reduktion der für das HES charakteristischen Schübe (Flares) um 50%, zu einer dauerhaften</p>	<p>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.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich im Gesamtüberlegen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktion der erhöhten Eosinophilenzahlen und einer Reduktion der OCS-Dosis. Erfreulicherweise zeigte sich auch eine Reduktion belastender Symptome. Der Effekt war über den Studienverlauf von 32 Wochen nachhaltig.</p> <p>Wir gehen beim HES von einem chronischen rezidivierenden Krankheitsverlauf aus, bei dem die meisten Patient*innen eine Dauertherapie benötigen. Mepolizumab bietet jetzt eine Option, die psychisch und physisch belastende medikamentöse Dauertherapie, mit rezidivierenden Dosiserhöhungen, zu modifizieren. Dieses ist umso mehr von Interesse, als es für den jahrelangen Verlauf in der Behandlung des HES keine Evidenz dafür gibt, ob überhaupt, und in welcher Dosierung eine weitere Therapieeskalation mit z.B. Immunsuppressiva oder Zytostatika zu einer Verbesserung der Erkrankung führt. Ggf. werden durch solche Therapiestrategien eher die Rate und Schwere an Nebenwirkungen erhöht, ohne einen positiven Effekt für die Patient*innen zu erzielen.</p> <p>Deshalb sind die hier dokumentierten Effekte bei Patient*innen mit HES und hoher Symptomlast ein entscheidender Fortschritt für die Versorgung</p>	<p>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.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigte sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Mepolizumab in den Morbiditätspunkten 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 therapielevanten Nutzens bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Dauer eines HES-Krankheitsverlauf vor Einsatz von Mepolizumab innerhalb der Studie liegt eher im Bereich von Jahren als in (6) Monaten. Es fehlen Daten zum Einfluss von Mepolizumab auf die langfristigen Organschäden des HES, insbesondere im prognostisch relevanten kardialen Bereich, aber auch anderen Organsystemen, z.B. Lunge.	Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, ableiten.

Literaturverzeichnis

1. Metzgeroth G et al.: Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie (früher: Eosinophilie - assoziierte Myeloproliferative Erkrankungen (MPN-Eo)). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. Status November 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myeloische-neoplasien-mit-eosinophilie-frueher-eosinophilie-assoziierte-myeloproliferative-erkrankungen-mpn-eo/@@guideline/html/index.html>
2. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 50:240-251, 2016.
3. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al.: Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 124:1319-1325.e3, 2009.
4. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 94:1149-1167, 2019. DOI:
5. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=168956
6. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME et al.: Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 146:1397-1405, 2020. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.08.037](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.037)
7. Gleich G, Roufosse F, Chupp G et al.: Safety and efficacy of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: an open-label extension study. J Allergy Clin Immunol Pract 9:4431-4440, 2021. DOI: [10.1016/j.jaip.2021.07.050](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.050)
8. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu304213>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mepolizumab (D-748)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. April 2022

von 12:25 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Diessel

Herr Wernitz

Herr Renninger

Herr Lukas

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Allergieforschung, Charité
Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Metz

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Atemwegsliga e. V.:**

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster (klinischer Fachexperte):**

Herr Prof. Brehler

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische
Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Reiter

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:25 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Da sind wir wieder, teilweise ein erneutes Willkommen, teilweise ein erstmaliges Willkommen. Wir sind wieder bei den Anhörungen im Unterausschuss Arzneimittel, Mepolizumab, die Zweite, jetzt Anwendungsgebiet hypereosinophiles Syndrom, HES. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres. Stellung zu dieser Dossierbewertung haben genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline, der Ärzteverband Deutscher Allergologen, die Deutsche Atemwegsliga, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Professor Dr. Martin Metz vom Institut für Allergieforschung an der Charité und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen wieder die Anwesenheit feststellen. Für GlaxoSmithKline sind immer noch Herr Diessel, Herr Wernitz, Herr Renninger und Herr Lukas da, Herr Professor Metz von der Charité, Herr Dr. Kardos, Herr Professor Brehler, von der DGHO Herr Professor Reiter und Herr Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann schlage ich vor, Herr Diessel, Sie fangen noch einmal an und führen uns in das Therapiegebiet ein. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde.

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auf ein Neues! Ich verzichte auf die Vorstellung, da wir in fast gleicher Runde bereits bei Ihnen gesessen haben.

Die für diese Anhörung relevante aktuelle Indikationserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet Hypereosinophiles Syndrom, abgekürzt HES. Ich möchte wie in der Anhörung vorhin kurz drei Aspekte ansprechen: erstens das Erkrankungsbild, zweitens die bisherigen Therapieoptionen und drittens die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, das Erkrankungsbild: Beim HES handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als „Orphan Disease“ eingestuft wird. HES ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. Dabei werden einzelne oder mehrere Organe geschädigt. Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf sind je nach den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich. Allgemein können Fatigue und Muskelschmerzen auftreten, bei Lungenbeteiligung kommt es zu Atemnot und bei Hautbeteiligung zu quälendem und kaum zu linderndem Juckreiz. Im weiteren Verlauf können dann Organe angegriffen werden, und es entwickeln sich zusätzliche Symptome, die die Patienten teils massiv belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Bei kardialen Komplikationen besteht zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

HES kann schubweise verlaufen. Sogenannte Flares wechseln sich mit Phasen einer kontrollierten Erkrankung ab. HES kann aber auch anhaltend chronisch verlaufen. Nach aktueller Literatur liegt die Sterberate für Patienten mit HES innerhalb der ersten fünf Jahre bei 20 Prozent und nach 15 Jahren bei fast 60 Prozent.

Zweitens, die bisherigen Therapieoptionen: Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für die Behandlung des HES sind sehr begrenzt. Es gibt für diese Indikation kein zugelassenes Arzneimittel und keinen spezifischen Therapiealgorithmus. Das Hauptziel der Behandlung ist es, die Anzahl der massiv erhöhten Eosinophilen zu reduzieren und so die Anzahl der Krankheitsschübe zu reduzieren.

Die meisten HES-Patienten waren bisher auf eine Therapie mit oralen Kortikosteroiden (kurz OCS) angewiesen. Zunächst sprechen etwas über 80 Prozent der Patienten auf eine OCS-Behandlung an. Im weiteren Verlauf brechen viele Patienten die OCS-Therapie allerdings aufgrund der mangelnden Wirksamkeit oder wegen der bekannten OCS-Nebenwirkungen ab. Die Patienten benötigen zusätzlich oder alternativ Immunsuppressiva, Chemotherapien oder

weitere symptomatische Behandlungen. Diese symptomatischen Behandlungen können – je nach beteiligtem Organ – Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide bei Beteiligung der Lunge sein oder Antihistaminika zur Behandlung des Juckreizes bei Hautbeteiligung.

Kurz Zusammengefasst: Die bisher verwendeten Therapien sind nicht zugelassen, können allenfalls Krankheitssymptome lindern, behandeln aber nicht die Ursache der HES, die Erhöhung der Eosinophilen.

Mepolizumab ist anders: Es behandelt die Ursache der HES und ist das erste spezifisch für das HES zugelassene Biologikum. Mepolizumab wirkt gezielt auf das Interleukin-5, nimmt so direkt Einfluss auf die zugrunde liegende Entzündung und hemmt die Bildung und das Überleben der Eosinophilen. Mepolizumab deckt somit den dringenden Bedarf an neuen Therapieoptionen in dieser Indikation.

Drittens, die Studienergebnisse: Der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation HES erfolgte auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 (FLARE-Studie). Das Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit Mepolizumab im Vergleich zum Therapiestandard HES-Schübe vermieden werden können. Eingeschlossen waren über 100 Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES. Erfasst wurden Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, insbesondere HES-Schub, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Das Therapieziel der Studie wurde mit Mepolizumab erreicht. Die Patienten im Mepolizumab-Arm profitierten von einer erheblichen Verringerung in der HES-Schubrate, von einem erheblichen Zeitgewinn bis zum nächsten HES-Schub, von signifikanten Verbesserungen bei verschiedenen HES-Symptomen wie Schüttelfrost oder Schweißausbrüchen, Bauchschmerzen und Atemnot und von signifikant positiven Effekten für die Lebensqualität. Mepolizumab zeigt auch in der FLARE-Studie sein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, was wir aus vielen anderen klinischen Studien bereits kennen.

Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die Eignung der Studie für eine Nutzenbewertung durchaus gegeben. Wir bitten daher, die Ergebnisse zu bestätigen mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. – Wir freuen uns auf die erneute Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Diessel für diese Einführung. – Erste Frage an die Kliniker: Kommen HES-Patientinnen und -Patienten mit klonaler Hypereosinophilie für eine Behandlung mit Mepolizumab in Frage bzw. werden diese im klinischen Alltag mit Mepolizumab behandelt? Darüber hinausgehend: Wann wird im klinischen Alltag in der Regel eine Anpassung bzw. Optimierung der HES-Basistherapie bei Patientinnen und Patienten vorgenommen? Gibt es irgendwelche Muster, die man zugrunde legen könnte? – Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Ich sehe als erstes Herrn Reiter. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Wenn ich mich als erster als Vertreter der DGHO hier melden darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich will mir erlauben, zu sagen, dass ich vielleicht einer der wenigen Experten für diese Erkrankungen klonale Eosinophilie und in der Abgrenzung reaktive Eosinophilie bin. Wir haben in Mannheim – ich bin Hämatonkologe in Mannheim– schon seit über zehn Jahren ein deutschlandweites Register für diese Erkrankungen. Ich will als erstes grundsätzlich sagen, dass wir hier nicht über diese Erkrankungen sprechen, die mit klonaler Eosinophilie zu tun haben, zum Beispiel chronische Eosinophilie, Leukämie oder die, die mit diesen Fusionsgenen zu tun haben. Das sind Leukämien. Das sind komplett andere Erkrankungen. Die haben praktisch nur die Eosinophilie gemeinsam.

Heute sprechen wir über die reaktiven Eosinophilien, die in der Häufigkeit etwa in einem Verhältnis von zehn zu eins gegenüber den klonalen Eosinophilien sind. Wir haben mit klonaler Eosinophilie begonnen und festgestellt, dass es sehr viele Patienten gibt, die solche reaktiven Formen haben. Ich will zu dem, was von Herrn Diessel gesagt wurde, ergänzen, weil wir hier ein Register mit mehreren hundert Patienten haben. Ein Hauptproblem dieser Erkrankung ist, dass sie in einem oder in mehreren Organen auftreten kann. Bei einem Organbefall – – Ich will nichts gegen andere Kollegen sagen, aber es gibt zum Beispiel die Hauterkrankung, oder es gibt die Erkrankung der Nasennebenhöhlen. Es ist oft ein Problem, dass dieser Fachkollege vielleicht nicht erkennt, dass auch ein anderes Organ befallen ist. Dann gibt es das Problem der Multiorganbeteiligung. Wir als Hämatonkologen sehen sehr viele Patienten mit mindestens zwei oder mehr Organbeteiligungen. Das sind schwere Erkrankungen. Sie werden im Schnitt in unserem Register über drei Jahre übersehen. Die Patienten werden im Schnitt von drei bis vier Ärzten immer lokal behandelt. Aber das ist ein Problem von Lunge und Darm. Es gibt diese lange Verzögerung bis zur Diagnosestellung.

Auch die Organbeteiligung kann sehr unterschiedlich sein. Es wurde schon erwähnt, dass es vitale Organbeteiligungen gibt, allen voran die Lunge und das Herz. Da reden wir von vital bedrohlichen Dingen, wie Thrombosen und Schlaganfällen. Was man zu der guten Vorstellung von Herrn Diessel vielleicht ergänzen sollte: Es handelt sich um eine chronische Erkrankung. Sie hat einen chronisch rezidivierenden Verlauf. Es ist keine Heilung absehbar. Vielleicht kann man den Kollegen sagen, es ist mehr oder weniger so ähnlich wie eine Autoimmunerkrankung. Man hat diese Erkrankung sein ganzes Leben lang. Wir machen symptomatische Behandlungen.

Soll ich auch etwas zur Therapie sagen? – Bei der Therapie geht es darum: Es gilt für uns, zu beurteilen, wie viele Organe und wie schwer diese Organe befallen sind. Das ist die eindeutige Therapieindikation. Eigentlich ist es nicht so schwer. Wir beginnen immer mit Kortison. Wir schauen dann, wie viel Kortison ein Patient für eine dauerhafte bestmögliche Remission der Erkrankung braucht. Da kommt schon das Hauptproblem, weil es ähnlich wie bei anderen verwandten Autoimmunerkrankungen ist, dass viele Patienten über 10 mg Kortison pro Tag brauchen, oft 12,5 mg, 15 mg. Dann hat man vor vielen Jahren begonnen, mit den sogenannten steroidsparenden Medikamenten die Therapie zu ergänzen, zum Beispiel Methotrexat oder Azathioprin. Da orientieren wir uns stark an den Autoimmunerkrankungen. In dieser Indikation des HES gibt es keinerlei Studien. Es gibt keine zugelassenen Medikamente, es gibt keine definierte Standardtherapie. Wir und auch ich als Vertreter der DGHO haben uns bemüht, eine Leitlinie zu schreiben. Ich würde formal sagen, es ist eine Expertenmeinung, die wir mit vielen anderen Kollegen geschrieben haben. Ich glaube, wir haben uns sehr bemüht, etwas für den praktisch tätigen Arzt zu schreiben.

Jetzt ist es so: Sie sehen einen Patienten vor sich, der seit vielen Jahren die Diagnoseverschleppung hat. Dann hat er seit vielen Jahren ein HES mit einem Multiorganbefall, zum Beispiel Lunge und Herz, hat vielleicht auch schon einen Schlaganfall gehabt. Er nimmt 10 mg Kortison, vielleicht auch Methotrexat oder Azathioprin dazu. Ich finde, das ist ein wenig problematisch mit dem, was vom IQWiG gesagt wurde, obwohl ich dem grundsätzlich zustimme, aber wo soll es da noch eine Therapieoptimierung geben? Die Patienten wollen nicht mehr Kortison nehmen. Sie wollen nicht noch mehr Immunsuppressiva nehmen. Es ist nicht gesagt, dass eine Erhöhung von Immunsuppressiva oder Kortison überhaupt etwas bringt.

Auf der anderen Seite haben wir das Problem, entscheiden zu müssen – – Sie alle kennen das erhebliche Nebenwirkungspotenzial von Steroiden oder Immunsuppressiva. Dann ist vor vielen Jahren zum ersten Mal das Mepolizumab aufgekommen und als eine gewisse Art von zielgerichteter Therapie gegen Interleukin-5, was eine fundamentale Rolle in dem hypereosinophilen Syndrom hat. Es gab schon einmal eine randomisierte Studie. Aus Gründen, die ich nicht kenne und nicht nachvollziehen kann, hat es letztendlich nicht zu einer Zulassung von Mepolizumab geführt.

Jetzt gab es eine neue Studie. Sie müssen sich vorstellen, jetzt kommen Patienten zu uns, die in etwa 50 Prozent der Fälle vorbehandelt sind. Die Patienten wollen nicht noch mehr Medikamente nehmen. Wir können ihnen jetzt eine neue Art von Therapie bieten, eine antikörperbasierte Therapie, wie wir es potenziell erfolgreich aus den Leukämien, den soliden Tumoren kennen, und – was wir zu dem Zeitpunkt schon wussten – mit ziemlich wenig Nebenwirkungen. Ich muss das sagen, weil ich es sagen will: Unser Zentrum in Mannheim war mit die best-rekrutierende Institution für diese Studie und auch in Deutschland mit Abstand das best-rekrutierende Zentrum. Aber das liegt an unserem Standort, dass wir ein Zentrum für diese Erkrankungen sind, und dass wir von vielen anderen Fachdisziplinen, auch aus der Pulmonologie, der HNO und der Immunologie Patienten geschickt bekommen.

Wir haben an dieser Studie teilgenommen. Wenn daran Interesse besteht – ich weiß nicht, ob man mit solchen Daten hier aufwarten kann. Ich würde Ihnen durchaus in Kurzform, in wenigen Minuten zehn Patienten vorstellen, die ich über das Wochenende herausgearbeitet habe, um das einmal zu sagen. Darf ich das kurz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): An der Stelle bitte noch nicht, Herr Reiter. Vielleicht kommt gleich jemand und fragt danach. Aber ich würde jetzt gern allgemein darüber gehen. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Metz und dann von Herrn Niemann vom GKV-SV.

Herr Prof. Dr. Metz (Institut für Allergieforschung, Charité): Herzlichen Dank. Ich muss sagen, dass ich dem nichts mehr hinzufügen kann. Es ist aber auch etwas Spezielles am hypereosinophilen Syndrom, dass es nicht nur eine seltene Erkrankung ist, sondern diese verschiedenen Disziplinen beinhaltet. Das ist genau das, was Herr Reiter angesprochen hat. Dadurch fehlen oftmals die Expertisen. Vielleicht kann Professor Brehler auch die eigene Erfahrung kundtun. Ich habe derzeit drei Patienten mit HES in meiner Betreuung und gehöre damit in der Dermatologie zu einem der Experten auf diesem Erkrankungsgebiet, weil es oftmals nicht entdeckt und nicht erkannt wird. Das sind Patienten, die nach langer Zeit den Weg zu uns finden und deshalb, genauso, wie Herr Reiter gesagt hat, schon einen langen Leidensweg hinter sich haben.

Sie haben explizit gefragt, wie der Behandlungsalltag aussieht. Tatsächlich muss ich sagen, diese Patienten, nachdem wir die Diagnose stellen konnten, waren schon immer mit oralen Corticosteroiden in unterschiedlicher Dosierung vorbehandelt, haben ihre Basistherapie in einer bestimmten Höhe. Je nachdem, wie die Schubaktivität ist, wird das immer noch einmal erhöht. Ich hatte meiner Beurteilung einen Fallbericht von einem Patienten beigefügt, der 37 Jahre alt war, schon zwei Spontanfrakturen wegen Osteoporose aufgrund der lang dauernden 15 mg-Prednisolon-Therapie hatte. Wir haben schon vor der Zulassung von Mepolizumab versucht, diese Patienten auf eine Anti-IL-5-Therapie zu bekommen, weil der Sinnzusammenhang der Therapie schon gegeben war. Das heißt, wir haben geschaut, ob zum Beispiel ein komorbides eosinophilienreiches Asthma besteht und dann die Möglichkeit, Off-Label dort mit zu machen.

Das bedeutet vom Behandlungsalltag in unserem Bereich: Wir behandeln die Haut, aber wir müssen systemisch behandeln, Basis Prednisolon, was im Üblichen nicht auch nur ansatzweise ausreichend ist. Deshalb versuchen wir, so schnell wie möglich eine Einstellung auf eine Anti-IL-5-Therapie zu machen. In dem Fall ist das Mepolizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Brehler.

Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster): Vielen Dank. Ich würde mich dem gerne anschließen. Natürlich sind Corticosteroide – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie etwas näher ans Mikrofon gehen?

Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster): Wir können die Patienten im Prinzip mit Kortikosteroiden oral behandeln, brauchen aber häufig hohe Dosierungen. Auch wenn wir dann von Standardtherapien sprechen, muss man sagen, eine Standardtherapie ist eigentlich

eine zugelassene Therapie. Die haben wir letztendlich für diese Patienten nicht. Antiimmunsuppressiva setzen wir nur ein, um Steroide einzusparen, weil hohe Steroiddosen, die wir brauchen würden, wegen der Nebenwirkungen nicht zu tolerieren wären. Damit ist die Anti-IL-5-Therapie heute ein wesentlicher Fortschritt, weil wir diese Steroiddosen nicht mehr brauchen. Ich denke, wir werden bei vielen Patienten auch weitgehend auf die Immunsuppression, auf anderweitige Immunsuppressionen wahrscheinlich verzichten können. Das wäre für mich ein wesentlicher Fortschritt in den Behandlungsmöglichkeiten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Brehler. – Jetzt habe ich – ich hatte Sie eben übersehen – Frau Preukschat vom IQWiG, dann Herrn Niemann und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe einige Fragen an die Kliniker. Sie gehen alle in die Richtung, dass wir für die Nutzenbewertung die Frage beantworten müssen: Haben die Patientinnen und Patienten im Vergleich in dieser Studie eine adäquate Therapie bekommen? Haben sie das bekommen, was man diesen Patientinnen und Patienten in der Welt vor Mepolizumab gegeben hätte? Uns ist aufgefallen, wir haben hier schwer betroffene Patienten, wir haben Patienten mit mehr als zwei Krankheitsschüben in den letzten zwei Monaten, wir haben in der Studie explizit keine Patienten, die in der Vergangenheit ein fehlendes Ansprechen auf Steroide gezeigt hätten oder auf diese Steroide überempfindlich sind. Angesichts dieser Tatsachen verwundert es uns doch, dass bei 26 Prozent der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zu Baseline weder Steroide noch immunsuppressive zytotoxische Therapien gegeben wurden. Damit verbunden ist unsere Sorge, dass – ich sage einmal – in dieser Studie ein suboptimaler Kontrollarm vorliegt.

Dahin gehend würde ich gern die Kliniker fragen: Wie ist das in der Praxis? Wir haben das so verstanden, dass in der Regel eine Dauererhaltungstherapie mit OCS erfolgt, gegebenenfalls in Kombination mit etwas anderem und das – ich sage einmal – in der Höhe von 5 mg pro Tag aufwärts und dass das eigentlich die Standardtherapie ist, also eine niedrig dosierte Dauertherapie mit OCS und gegebenenfalls kombiniert. Das sehen wir in der Studie nicht. Daher meine Frage: Wie ist das? Wie muss man sich das bei einem so schwer betroffenen Patientenkollektiv vorstellen? Ist es so, dass eine niedrig dosierte Dauertherapie der Standard ist? Oder ist gegebenenfalls auch eine alleinige Schubtherapie adäquat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe Herrn Professor Reiter und Herrn Dr. Kardos. – Herr Professor Reiter, bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich würde gern zu mehreren Punkten Stellung nehmen. Ich möchte mit diesen 26 Prozent beginnen. Diese 26 Prozent beinhalten nur die Patienten, die keine oralen Kortikosteroide und keine Immunsuppressiva erhalten. Aber in dieser Tabelle in der Publikation ist eindeutig zu sehen, dass sowohl in der Placebo- als auch in der Mepolizumab-Gruppe über 90 Prozent der Patienten behandelt wurden. Hier handelt es sich häufig um inhalative Sprays, um lokale topische Steroide, um Antihistaminika. Es völlig klar, dass ein Patient, der zum Beispiel Sinusitis und Asthma bronchiale hat, unter Umständen nicht dauerhaft orales Kortison nehmen will, sondern zum Beispiel mit einem Spray gegen die Probleme in den Nasennebenhöhlen und mit einem Spray bei den Atemproblemen behandelt werden will.

Zum zweiten Punkt: Ich habe schon am Anfang gesagt, dass die Heterogenität der Patientenpopulation ein Problem ist. Leider hat es die Publikation nicht geschafft, das adäquat herüberzubringen, dass es sehr viele Patienten gibt, die nur ein Organ – Ich sage einmal eosinophile Dermatitis, eosinophile Ösophagitis. Nur als Zahl: Wir haben hier in Mannheim etwa 65 Patienten aus ganz Deutschland in unserer Betreuung mit pulmonaler Beteiligung. Von diesen Patienten mit echter pulmonaler Beteiligung haben 60 Prozent häufig eine klinisch inapparente kardiale Mitbeteiligung, die wir häufig nur durch Kardio-MRT und

Herzmuskelbiopsie detektieren können. Wir sind wahnsinnig aggressiv im Herausfinden der Multiorganbeteiligungen.

Zum zweiten Punkt muss ich sagen: Steroide sind immer schlecht. Auch 5 mg sind immer schlecht. Natürlich ist es unser Ziel, dass wir die Patienten unter Umständen mit solchen Antikörpern wie bei anderen Krankheiten komplett steroidfrei behandeln können. Ich muss zugeben, das ist noch nicht so eingetreten, wie ich es gerne hätte. Mepolizumab ist auch nicht perfekt, aber ich bin mir ziemlich sicher, dass wir uns unter Umständen in Zukunft bei dieser Erkrankung über die kombinierte Therapie von zwei Antikörpern unterhalten werden, in der Hoffnung, dass wir überhaupt keine Immunsuppression und keine Steroide mehr brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Dr. Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Ich kann das nur unterstützen. Ich würde es vielleicht etwas schärfer formulieren, dass für mich in der Praxis eines niedergelassenen Arztes keine toxische Vergleichstherapie in Betracht kommt, wenn ein weniger toxischer Behandlungsweg möglich ist. Schon der Ausdruck „zweckmäßige Vergleichstherapie“ ist deshalb verfehlt, weil es schon Therapien geben kann, und wir haben genug gehört: Kortikosteroide, manche Immunsuppressiva, die dann zu einer Stabilisierung führen. Aber das ist doch nicht zweckmäßig. Das ist nebenwirkungsreich, und es gilt, das zu vermeiden. Das ist ein Ziel des Klinikers. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wernitz dazu, dann machen wir in der Frageliste weiter. Herr Wernitz, bitte.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Ich würde gerne einige Missverständnisse aus den Darstellungen des IQWiG ausräumen. Sie haben gesagt, für Ihr Verständnis ist die zVT OCS gegebenenfalls in Kombination mit Immunsuppressiva. Das war die zVT für die EGPA. Wir reden hier von der HES. Da ist es eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Bei der HES haben wir die Situation, dass wir kein zugelassenes Arzneimittel haben, geschweige denn, dass wir irgendwelche Evidenz haben. Deshalb hat der G-BA folgerichtig gesagt: Es ist die Maßgabe des Arztes. Das sagt schon das Wort, es wird vom Arzt vorgegeben, was gegeben wird. Dann sind wir in Deutschland in der Situation, dass es die Therapiefreiheit des Arztes ist. In beiden Gruppen haben Patienten OCS und Immunsuppressiva bekommen. Das war randomisiert und insofern gleich verteilt.

Es ist bekannt, dass das bei HES selbst in der Kombination mit OCS und Immunsuppressiva nicht ausreichend kontrolliert werden kann. 42 Prozent der Patienten brechen die Therapie mit OCS sogar gänzlich ab. Sie haben auch gesagt, zwei Flares in den letzten zwei Monaten. Die Einschlusskriterien waren zwei Flares im letzten Jahr. Die Patienten hatten durchschnittlich tatsächlich 2,7 Flares in dem vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss. Dass die Patienten adäquat therapiert waren, sehen Sie daran, dass die Anzahl der HES-Flares als annualisierte Rate während der Studiendauer im Kontrollarm auf 1,46 heruntergegangen ist. In der Mepolizumab-Gruppe ist es darüber hinaus sogar auf 0,5 heruntergegangen, also erhebliche dramatische Effekte.

Wenn Sie sich dann noch die Follow up-Periode anschauen, liegen wir bei einer HES-Flare-Rate von 0,26, also von 2,7 auf 0,26, was diesen erheblichen Zusatznutzen für Mepolizumab aufzeigt, auf der anderen Seite die relativ niedrige Flare-Rate während des Studienverlaufs, dass die Patienten wirklich optimal und bestmöglich eingestellt waren und es überhaupt keinen Anlass zu Zweifeln gibt, dass da noch irgendetwas ergänzend hätte hinzugegeben werden müssen, gerade unter dem Nutzen-Risiko-Aspekt, wo der Nutzen der – ich will bewusst nicht Standardmedikamente sagen – Basismedikamente, die man auswählt, infrage steht und das Risiko dafür doch relativ hoch ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Herrn Niemann, GKV-SV, dann Frau Wenzel-Seifert, KBV.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage zur klonalen Hypereosinophilie, würde aber eine Frage an den pU zum Vergleich der Schubrate vor und in der Studie vorziehen, der gerade gemacht wurde. Sind die Kriterien, anhand derer ein Schub definiert wurde, vor der Studie und während der Studie identisch oder vergleichbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Reiter und dann Herrn Wernitz.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Man könnte darüber diskutieren, ob man als Grenzwert zwei, vier oder sechs Flares nimmt, aber das ist noch nie festgelegt worden. Der für mich persönlich viel härtere Parameter sind die 1.000 Eosinophilen, und wir reden bei den Eosinophilen genau über diese Zellen, die in die Organe hineingehen, die die Organe infiltrieren und zu einer mitunter beträchtlichen dauerhaften und nicht mehr rückkehrbaren Organschädigung führen.

Ich möchte noch einmal allen voran insbesondere die Lunge mit potenzieller Lungenfibrose und das Herz, auch mit Fibrose, kardialen Thromben, Sekundärkomplikationen, Schlaganfällen nennen. Ich könnte mit Daten aus unserem eigenen Register aufwarten, aber ich glaube, das gibt es gar nicht her. – Es ist bei Infiltration insbesondere viszeraler Organe und der Multiorganbeteiligung eine absolut potenziell über wenige Jahre lebensbedrohliche und erhebliche Komorbidität und Mortalität verursachende Erkrankung.,

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Wernitz.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Die HES-Flares sind tatsächlich eine wichtige und spannende Frage. Sie waren vergleichbar. In der Vergangenheit wurde geschaut, ob der Patient letztlich eine klinische Verschlechterung der Symptomatik hatte, die eine therapeutische Konsequenz im Sinne von Zugabe OCS oder Immunsuppressiva hatte. Die Krankenakten mussten dahin gehend vollständig sein, sodass man das evaluieren konnte. Das war definitiv vergleichbar.

Während der Studie gab es ein weiteres HES-Flare-Kriterium. Aus Sicherheitsgründen wurde verblindet, weil die Eosinophilen per se den Körper angreifen und die massive Erhöhung der Eosinophilen-Zahl zu Organschädigungen führen kann. Die Eosinophilen-Zahlen wurden deshalb verblindet monitort, und es gab einen verblindeten Prüfarzt, der gegebenenfalls notfallmäßig Kortison geben konnte, wenn die Eosinophilen das Zweifache des Basiswertes überstiegen haben oder einen Wert von plus 2.500 vom Ausgangswert hatten. Dieses Kriterium ist während der Studienzeit hinzugekommen. Das war vorher nicht. Das heißt, wenn wir jetzt eine Reduktion der Flares sehen, ist der Effekt eher unterschätzt, weil vor Studieneinschluss nicht danach gesucht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Ich gebe zurück an Herrn Niemann. Wenn dieser Teil der Frage zufriedenstellend beantwortet ist, dann bitte den zweiten Teil, ansonsten eine Nachfrage.

Herr Dr. Niemann: Ja, eine Nachfrage dazu: Vor Studienbeginn war eine Reduktion der Therapie möglich, und die kann auch zu einem Flare führen. Das war in der Studie meines Erachtens so nicht möglich, weil die Begleittherapie stabil gehalten werden sollte. Wenn ich es richtig gelesen habe, war vor Studienbeginn ein Schub möglich, definiert über die Bluteosinophilen, die zur Therapieeskalation geführt haben, sodass ich Unterschiede bei der Schubdefinition vor und während der Studie sehe. Können Sie das noch einmal kommentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wernitz.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Therapieeskalation war das gleiche. Das war auch ein Schubkriterium. Wenn zur OCS-Gabe während des Studienzeitraums zusätzlich eine immunsuppressive oder zytotoxische Therapie gegeben wurde, dann wurde das auch als HES-Flare gewertet. Insofern ist das vergleichbar. Das andere ist: Der Versuch ist immer, wenn man einen Patienten auf Immunsuppressiva oder Glucocorticoide hat, von diesen potenziell mit

Nebenwirkungen behafteten Arzneimitteln herunterzukommen und sie entsprechend herunter zu titrieren. Das kann ein HES-Flare induzieren.

Die Einschlusskriterien waren so, dass die Patienten mindestens zwei HES-Flare-Schübe gehabt haben mussten. Davon durfte aber maximal einer durch eine Dosisreduktion zustande gekommen sein. Insofern sehen wir schon die Vergleichbarkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Herr Reiter ergänzend.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich möchte kurz etwas ergänzen. Wir haben heute bei der Planung klinischer Studien wahnsinnige Probleme bei der Definition guter Endpunkte. Der gute Endpunkt ist immer ein quantifizierbarer Endpunkt. Wenn ich das zum Beispiel bei Erkrankungen wie Pleuraerguss oder Ascites sehe, das kann man alles nicht richtig messen. Wir haben in der Hämatologie immer gerne Blutwerte. Dann kann man ganz klar sagen, die Thrombozyten sind so hoch oder niedrig oder Hb. Bevor ich diese Studie gesehen habe, hätte ich mich auch schwer getan, hier einen guten Endpunkt zu finden, denn wir können trotz alledem bei dieser Erkrankung den Endpunkt der Progression oder des Überlebens wählen. Also brauche ich während der Studie einen messbaren Endpunkt. Was eignet sich besser als der Eosinophile selbst und in seiner Zahl? Man kann diskutieren, ob man 1.000 oder 1.500 genommen hätte, aber ich finde die Zahl 1.000 absolut adäquat, auch mit der Quantifizierung der Flares.

Ich gebe dem Vertreter der gesetzlichen Kassen durchaus recht, dass man sagen könnte, dass vielleicht die Definition des Flares in der Vorgeschichte des Patienten etwas anders gesehen wurde als in der Studie, aber wir haben doch auch hier eine placebokontrollierte randomisierte Studie mit einer absoluten Vergleichbarkeit dieser Dinge. Ich meine, es war an der Zeit, dass man das festlegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Herr Niemann, noch einmal zurück an Sie.

Herr Dr. Niemann: Vielleicht noch einmal zur Klarstellung: Mir ging es darum, ob dieser Vergleich vor und während der Studie adäquat ist oder nicht. – Jetzt die andere Frage zu dem initialen Punkt der klonalen Hypereosinophilie. Es wurde klar gesagt, dass wir diese Patienten hier nicht betrachten. Dazu die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Inwiefern ergibt sich das aus der Zulassung? Sind diese Patienten mit klonaler Hypereosinophilie nicht von der Zulassung umfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wernitz hat sich gemeldet. Die Frage ging an den pU, Herr Reiter. Danach kommen Sie.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Noch einmal zu dieser HES-Rate ergänzend: Das war supportiv. Ich sage einmal, der primäre Endpunkt war: Die HES-Schübe wurden auf diverse Arten reduziert, und das ist der Vergleich zwischen den beiden Gruppen während der Studiendauer, auch die Zeit bis zum ersten Schub, wo wir überall einen erheblichen Zusatznutzen haben. Der Prä-Post-Vergleich ist supportiv, aber auch sehr schön illustrativ.

Was das Anwendungsgebiet angeht: Die Zulassung ist für das hypereosinophile Syndrom. Es ist aber bekannt, dass bei der FIP1L1-Tyrosinkinase-Fusionsgenmutation das Imatinib ein zugelassenes Arzneimittel und damit Therapie der ersten Wahl ist. Das heißt, kein Arzt – das haben wir heute schon mehrfach gehört, dass es alles Spezialisten sind, die solche Patienten therapieren – würde mit dieser Umlagerung auf die Idee kommen, als erstes Mepolizumab anzuwenden. Die Zulassung ist das Gesamte, nicht nur das Anwendungsgebiet. Es gibt in der Fachinformation ganz klar den Hinweis, dass die Patienten mit dieser Mutation aus den Studien ausgeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt wieder Herr Professor Reiter. Sie haben das auf die Eingangsfrage im Prinzip schon ausgeführt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ein kleiner Kritikpunkt an dieser Studie war, dass es nicht nur FIP1L1-PDGFR α gibt, sondern dass wir insgesamt über 70 verschiedene Fusionsgene kennen, inzwischen ein riesiges Panel an Mutationen. Das ist eine ähnliche Situation, wie Sie sie sicher aus dem Bronchialkarzinom kennen. Was man aber ganz klar sagen muss, ist: Sowohl das Muster der Organbeteiligung als auch die hervorragenden Möglichkeiten hier in Deutschland für eine adäquate genetische Diagnostik sollten es – ich sage einmal – bei mindestens 90, 95 Prozent der Fälle vermeiden, dass bei einem Patienten versehentlich klonale versus reaktive Eosinophilie diagnostiziert wird. Aber was ein viel wichtiger Punkt ist: Die klonale Eosinophilie spricht nicht auf Kortison an. Wenn ich einen Patienten mit einer Eosinophilie habe und als Experte immer noch unschlüssig bin, ob es klonal oder reaktiv ist – das kann immer noch passieren –, dann gebe ich dem Patienten ein paar Wochen Kortison. Wenn ähnlich wie beim HES nach einer oder zwei Wochen keine Eosinophilen mehr da sind, handelt es sich definitiv um eine nicht klonale Eosinophilie. Wir benutzten das in diesen schwierigen Fällen sogar als diagnostisches Kriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wusste nicht, dass die nicht auf Kortison ansprechen. – Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ein wenig schon, aber nicht das, was Sie da sehen, dass der Patient 3.000 Eosinophile hat, Sie geben zwei Wochen Kortison, dann ist das null. So etwas passiert Ihnen bei der klonalen Eosinophilie nicht. Das passiert Ihnen, wenn Sie das Glivec, das Imatinib, geben. Wenn der Patient klonale Eosinophilie hat und er bekommt Glivec, dann kann es passieren, dass dieser FIP1L1-PDGFR α -Fusionsgen-positive Patient auch keine Eosinophilen hat. Manchmal versuchen wir, das über das Ansprechen auf Imatinib herauszufinden, wenn es einmal in einem von 20 Fällen trotz der Seltenheit dieser Erkrankung noch einmal ein ganz spezieller Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, ist es okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Niemann: Nein, vielen Dank erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte kurz auf einen Punkt zurückkommen, der uns auch beschäftigt hat. Frau Preukschat hat schon nach den 26 Prozent gefragt, die nicht systemisch mit OCS bei Studieneinschluss behandelt wurden, auch nicht mit Immunsuppressiva. Das Anwendungsgebiet lautet „unzureichend kontrolliertes HES“. Ich habe die Diskussion jetzt so verstanden, deshalb versuche ich, das noch einmal zusammenzufassen, dass sich das „unzureichend“ nicht auf dauerhafte Symptome bezieht, sondern auf die Anzahl der Schübe, die die Patienten vorher hatten, nehme ich an, analog zum Asthma eine systemische Therapie stattfindet, wenn so ein Schub kommt, abhängig – und das ist meine Frage – von der Organbeteiligung zwischen den Schüben keine systemische Therapie notwendig ist, weil man dann gegebenenfalls topisch, vor allem bei Lungen- und Hautbeteiligung, therapieren kann. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Dann sind wir wieder bei Herrn Professor Reiter. Herr Wernitz hat sich bewegt, er bekommt als Nächstes das Wort. Herr Reiter.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich finde, dass das gerade sehr gut zusammengefasst war. Ich habe die Heterogenität der Erkrankung schon erwähnt. Wir haben Patienten, die – ich sage einmal in Anführungszeichen – vielleicht „nur Sinusitis“, also im Sinne von eosinophiler Sinusitis, plus anfallartiges Asthma bronchiale haben. Diese Patienten sind in Betreuung und haben praktisch schon zwei Organe beteiligt. Wir finden Eosinophile dann tatsächlich in beiden Organen. Es ist auch der Wunsch der Patienten. Wer von Ihnen Arzt ist, weiß genau, wenn Sie beim Patienten zum ersten Mal das Wort des systemischen Steroids erwähnen, kann es passieren, dass der Patient lieber nicht mehr zu Ihnen kommt. Wir versuchen natürlich, das

zu vermeiden. Aber das klappt nicht immer. Einen solchen Patienten kann man durchaus in Rücksprache mit dem behandelnden HNO- oder Lungenfacharzt versuchen – Sie kennen auch die Indikation von Mepolizumab beim eosinophilen Asthma. Auch da müssen erst die Steroide ausgeschöpft sein, bevor ich das geben darf.

Natürlich sind die inhalativen Steroide und Betamimetika durchaus ausreichende Medikamente zur Behandlung dieser Erkrankung, und ich würde das als Stufentherapie bezeichnen. Die erste Stufe ist topisch inhalativ, die zweite Stufe ist vielleicht Steroid-Monotherapie, und die dritte Stufe ist Steroide plus Immunsuppressiva. Ich würde das gerne einmal so formulieren, aber auch in Leitlinien unterliegen wir strengsten Richtlinien. Und ohne klinische Studie – Ich meine, man kann das einmal als Expertenmeinung kundtun, aber das ist letztlich nicht genau festgelegt. Ich sehe das Mepolizumab jetzt in der Mitte in dieser Entscheidung, bevor ich überhaupt an Immunsuppressiva oder an andere Dinge denke, dass ich das einsetzen kann, und wir machen es inzwischen so. Ich würde hoffen, dass wir bei den Patienten, die zwischen Stufe 1 und 2 sind, vielleicht in Zukunft – ich kenne erst zwei Patienten mit einer Mepolizumab-Monotherapie – sogar ohne orale Kortikosteroide auskommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Wernitz.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Ich wollte das unterstreichen. HES hat einen phasenförmigen Verlauf, und dass Patienten unzureichend kontrolliert waren, besteht auf der Tatsache, dass die Patienten zwei Schübe im letzten Jahr hatten. Beim Kortison ist die allgemeine Grundregel: so viel wie nötig, und wenn es nötig ist, so wenig wie möglich. Insofern ist es immer das Ziel, das Kortison abzusetzen. Beim schweren eosinophilen Asthma sind wir mittlerweile so weit, wo sich die Biologika etabliert haben, dass es, wenn man Kortison davor einsetzt, quasi fast schon als Kunstfehler anzusehen ist und man sich diesbezüglich rechtfertigen muss.

Ich wollte ergänzend noch etwas zu den klonalen Umlagerungen sagen: HES ist eine seltene, schwerwiegende und gegebenenfalls lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Therapieoptionen eingeschränkt sind. Insofern versucht man vieles aus der Not heraus im individuellen Heilversuch. Der G-BA hat in seiner Frühberatung zur Therapie nach Maßgabe des Arztes gesagt, auch Imatinib könnte da gegebenenfalls zur Anwendung kommen. Das ist in unserer Studie auch erfolgt, was dafür spricht, dass alle Patienten in der Studie wirklich patientenindividuell therapiert und alle Optionen ausgeschöpft wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann dürfen Sie, Herr Diessel, wieder kurz zusammenfassen, und dann sehen wir uns in 20 Minuten zur dritten Anhörung. Herr Diessel, bitte.

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Aus Sicht von GSK bleibt festzuhalten: Bei HES handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit schweren Symptomen. Zweitens. Die heutigen Diskussionen haben bestätigt, wie sehr bei HES eine zielgerichtete-kausale Therapie gebraucht wird. Drittens. Die von uns vorgelegten Daten zeigen signifikante und eindeutige Vorteile für Mepolizumab gegenüber den bisherigen Therapieoptionen. Wir sehen Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität, aber auch besonders Vorteile durch den geringeren Einsatz von OCS und die erhebliche Reduktion der HES-Schubrate.

Wir beantragen daher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. – Vielen Dank und bis gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir hören uns gleich wieder. An die Kliniker und an die, die uns jetzt verlassen, herzlichen Dank. Schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 13:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-171 Mepolizumab

Stand: November 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Mepolizumab [zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung des hypereosinophilen Syndroms
Imatinib L01XE01 Glivec®	Erwachsene mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung (Stand Fachinfo: Mai 2019)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformation

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-171 (Mepolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Hypereosinophiles Syndrom (HES) ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hypereosinophiles Syndrom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.09.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 245 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurde insgesamt drei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Butt NM et al., 2017 [1].

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

Guideline for the investigation and management of eosinophilia

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of this guideline is to provide a practical approach to the investigation and management of eosinophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Betroffenen beteiligt.
- Interessenkonflikte angegeben, finanzielle Unabhängigkeit unklar.
- Systematische Suche; Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität ist unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and EMBASE until August 2015

LoE/GoR

Table I. Evidence statements and grades of recommendations.

GRADE nomenclature

Strength of recommendations

Strong (grade 1): Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'

Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'

Quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty

(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations

(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient)

(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung der „quality of evidence“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Treatment of patients with eosinophilia

The treatment of eosinophilia should be directed at the underlying cause. Specific treatment of secondary (reactive) eosinophilia is outside of the scope of this guideline and specialist referral should be made where indicated. Some patients with chronic marked eosinophilia may never experience end-organ damage and treatment of eosinophilia in this circumstance is not merited. Emergency treatment, treatment of clonal eosinophilia and treatment of idiopathic HES are dealt with below and summarised in Fig 2.

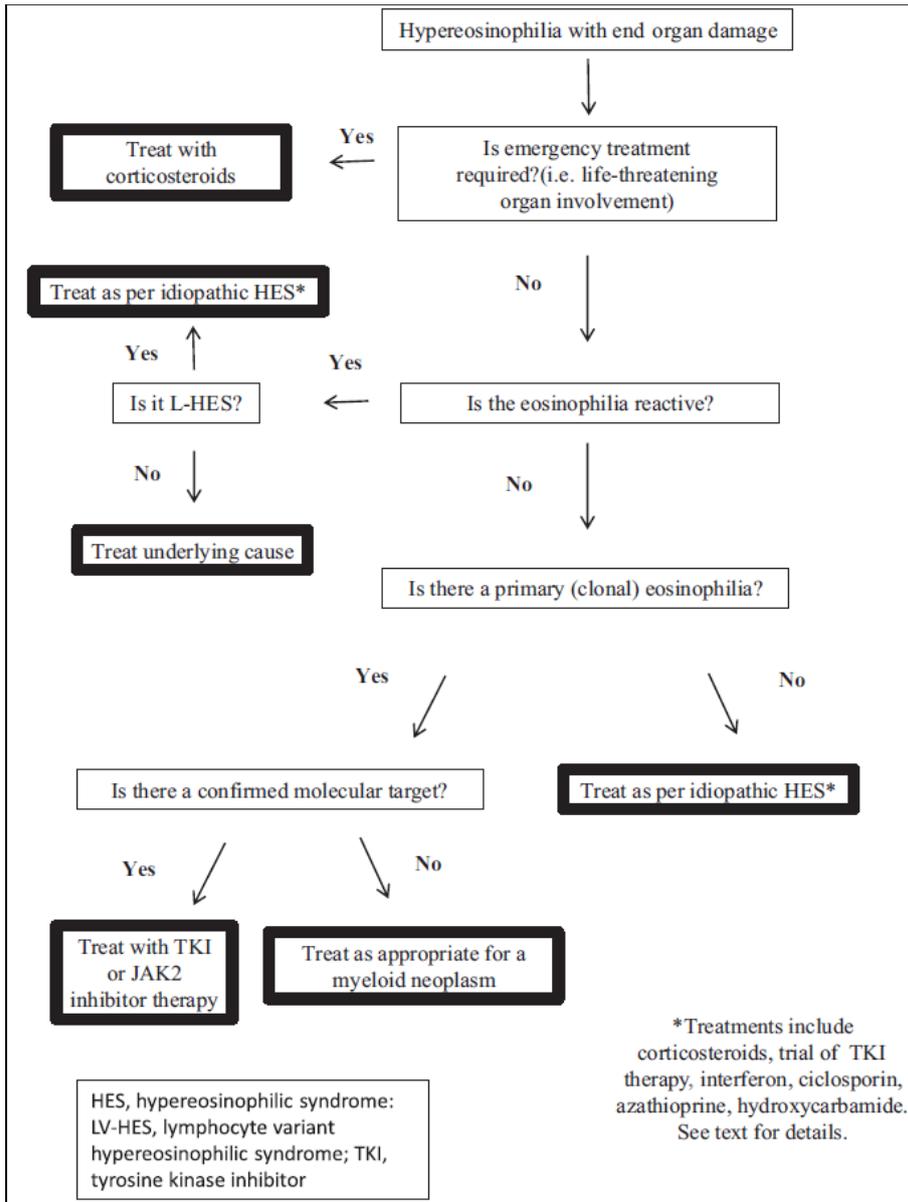


Fig 2. Algorithm for the treatment of eosinophilia.

Emergency treatment

- Patients requiring emergency treatment for severe or life-threatening eosinophilia should receive high-dose corticosteroids (**Grade 1B**).
- Patients receiving corticosteroids, in whom there is a risk of strongyloides infection, should receive concomitant ivermectin to prevent potentially fatal hyperinfection (**Grade 1B**)

There is no consensus on the absolute eosinophil level in the peripheral blood at which treatment is deemed necessary in completely asymptomatic patients (Gotlib, 2014). The absolute eosinophil count does not correlate well with the degree or risk of organ damage (Flaum et al, 1981; Schooley et al, 1981; Brito-Babapulle, 2003). There is some evidence for urgent treatment in cases with a high count of degranulated eosinophils because cardiac damage has been found to correlate with a degranulated eosinophil count of $1 \times 10^9/l$ or more (Spry et al, 1983). In the absence of identified organ damage, there is no evidence to indicate when or if treatment should be initiated. However in cases with significant organ dysfunction, particularly cardiac or pulmonary, emergency treatment is required. The aim of therapy is to reduce the absolute eosinophil count and reduce tissue infiltration and eosinophil-mediated tissue

damage (Klion, 2009). A response assessment has been proposed by the Nordic study group based on (i) normalisation of eosinophil count, other haematological parameters and biochemical indicators, such as IgE and serum tryptase; (ii) no evidence of organ involvement or symptoms; (iii) quality of life assessment (Bjerrum et al, 2012). This has yet to be validated.

Corticosteroids: High dose corticosteroids are the mainstay of emergency treatment and may be indicated whilst awaiting the results of initial investigations. The evidence for their use is limited and largely restricted to numerous case reports and small case series, many of which were published prior to the understanding of the molecular characterisation of hypereosinophilic syndromes (Weller & Bubley, 1994; Klion et al, 2006; Roufosse & Weller, 2010; Simon & Klion, 2012). Although there is no evidence for the use of corticosteroids in combination with other immunosuppressive or myelosuppressive agents as first line therapy, this may be prudent to lessen eosinophil-mediated tissue damage. Where there is evidence of life-threatening organ involvement treatment should start with the equivalent of 1 mg/ kg/day of methylprednisolone intravenously. Otherwise, oral prednisolone is generally used at a dose of 0.5–1 mg/kg/day for 1 – 2 weeks. In extreme eosinophilia, consideration could be given to the concomitant administration of allopurinol for a short period. Corticosteroids can be slowly tapered over a period of 2 – 3 months to the lowest possible maintenance dose to retain response. Complete and partial response rates vary, typically between 64% and 85% (Ogbogu et al, 2009; Helbig et al, 2013, 2014) with reported maintenance doses of prednisone (or equivalent) ranging widely between 1 and 60 mg daily for periods between 2 months and 20 years. The toxicity of long-term corticosteroids needs to be considered, and measures should be taken to limit the risk. In patients with a strong possibility of strongyloides exposure (see Table III), concomitant empirical ivermectin therapy should be given (200 µg/kg/ day for 2 days) to prevent potentially fatal hyperinfection (Ramanathan & Nutman, 2008). Steroid-unresponsive cases may require alternative therapeutic approaches and it has been proposed that in cases where the eosinophil count remains greater than $1,5 \times 10^9/l$ after 1 month of therapy or if a patient requires a maintenance dose of prednisolone (or equivalent) of greater than 10 mg daily, a second-line agent should be considered (see Treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome).

Referenzen:

- Weller, P.F. & Bubley, G.J. (1994) The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 83, 2759–2779.
- Klion, A.D., Bochner, B.S., Gleich, G.J., Nutman, T.B., Rothenberg, M.E., Simon, H.U., Wechsler, M.E. & Weller, P.F.; The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. (2006) Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 1292–1302.
- Roufosse, F. & Weller, P.F. (2010) Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126, 39–44.
- Simon, H.U. & Klion, A. (2012) Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes. *Seminars in Hematology*, 49, 160–170.
- Ogbogu, P.U., Bochner, B.S., Butterfield, J.H., Gleich, G.J., Huss-Marp, J., Kahn, J.E., Leiferman, K.M., Nutman, T.B., Pfab, F., Ring, J., Rothenberg, M.E., Roufosse, F., Sajous, M.H., Sheikh, J., Simon, D., Simon, H.U., Stein, M.L., Wardlaw, A., Weller, P.F. & Klion, A.D. (2009) Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, e1313.
- Helbig, G., Wisniewska-Piaty, K., Francuz, T., Dziaczkowska-Suszek, J. & Kyrzcz-Krzemien, S. (2013) Diversity of clinical manifestations and, response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients. *Leukaemia & Lymphoma*, 54, 807–811.
- Helbig, G., Hus, M., Francuz, T., Dziaczkowska-Suszek, J., Soja, A. & Kyrzcz-Krzemien, S. (2014) Characteristics and clinical outcome of patients with hypereosinophilia of undetermined significance. *Medical Oncology*, 31, 815.
- Ramanathan, R. & Nutman, T. (2008) Strongyloides stercoralis infection in the immunocompromised host. *Current Infectious Disease Reports*, 10, 105–110.

Treatment of clonal eosinophilia

- Patients with clonal eosinophilia with FIP1L1-PDGFR α (including patients presenting with acute leukaemia), should be treated with low dose imatinib (**Grade 1B**)
- Patients with clonal eosinophilia with PDGFR β rearrangement or ETV6-ABL1 fusion should receive standard dose imatinib (**Grade 1B**)

- Patients with clonal eosinophilia with ETV6-FLT3 fusion should be considered for sunitinib or sorafenib therapy (**Grade 2B**)
- Patients with clonal eosinophilia with JAK2 rearrangement should be considered for ruxolitinib therapy (**Grade 2B**)
- Patients with acute myeloid leukaemia with clonal eosinophilia and no molecular or cytogenetic abnormality suggesting likely response to a tyrosine kinase inhibitor should be offered standard AML induction therapy (**Grade 1A**)
- Patients with other haematological neoplasms with clonal eosinophilia should have treatment directed at management of the neoplasm. If there is organ damage or dysfunction relating to the eosinophilia, treatment with corticosteroids should also be given (**Grade 1C**)

Chronic leukaemias with clonal eosinophilia and a specific molecular target. In clonal eosinophilia the highest priorities are to provide emergency treatment when required and to recognise entities in which specific therapy with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) is indicated [...]. Patients with significant organ dysfunction, particularly cardiac or pulmonary, require emergency corticosteroid treatment alongside specific TKI therapy when appropriate.

Cases associated with FIP1L1-PDGFR α are highly sensitive to imatinib and a starting dose of 100 mg daily should be commenced (Baccarani et al, 2007). Dose titration, up to 400 mg daily, is dependent on eosinophil count and molecular response. Imatinib should also be commenced in patients presenting in acute leukaemic transformation as they may enter remission with imatinib even in the absence of chemotherapy (Barraco et al, 2014). Acquired imatinib resistance is uncommon but a T674I mutation, and less commonly a D842V mutation, leading to multi-TKI resistance has been observed in some cases.

Cases associated with PDGFR β rearrangement or an ETV6-ABL1 fusion gene are responsive to imatinib at a dose of 400 mg daily. Molecular monitoring is indicated. Neoplasms associated with ETV6-FLT3 may be responsive to sunitinib or sorafenib (Walz et al, 2011).

Ruxolitinib has demonstrated activity in cases with PCM1-JAK2 or other JAK2 rearrangement. Doses are adapted to platelet counts in line with the summary of product characteristics for ruxolitinib. Although a complete remission may be achieved, this is often of limited duration (Schwaab et al, 2015b).

Chronic leukaemias with clonal eosinophilia without a specific molecular target. Clonal disorders without a specific molecular targeted therapy can be treated as for idiopathic HES as described below. Some patients may respond to imatinib though they often require higher doses of this agent and seem to respond more slowly (Metzgeroth et al, 2008; Butterfield, 2009). In view of the good safety profile of this agent, a short trial of imatinib 400 mg daily for 4 - 6 weeks is justified. Patients with at least four features of an MPN are more likely to respond to imatinib (Khoury et al, 2016).

Cases associated with FGFR1 rearrangement have a poor prognosis and intensive AML-type induction treatment followed by HSCT may be the best option. Because of the poor prognosis of CEL, NOS (Helbig et al, 2012) this approach could also be justified in these cases. Response is assessed by monitoring a clonal marker when possible and by the eosinophil count.

Other haematological malignancies with an associated clonal eosinophilia. Patients with AML with clonal eosinophilia and no identifiable molecular or cytogenetic abnormality should be offered standard AML induction therapy. In patients with other haematological neoplasms with an associated clonal eosinophilia, treatment should be directed towards management of the underlying cause. If there is organ damage or dysfunction relating to the eosinophilia, addition of corticosteroids is indicated.

Referenzen:

- Baccarani, M., Cilloni, D., Rondoni, M., Ottaviani, E., Messa, F., Merante, S., Tiribelli, M., Buccisano, F., Testoni, N., Gottardi, E., de Vivo, A., Giugliano, E., Iacobucci, I., Paolini, S., Soverini, S., Rosti, G., Rancati, F., Astolfi, C., Pane, F., Saglio, G. & Martinelli, G. (2007) The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica*, 92, 1173–1179.
- Barraco, D., Carobolante, F., Candoni, A., Simeone, E., Piccaluga, P., Tabanelli, V. & Fanin, R. (2014) Complete and long-lasting cytologic and molecular remission of FIP1L1-PDGFR α positive acute eosinophil myeloid leukaemia, treated with low-dose imatinib monotherapy. *European Journal of Haematology*, 92, 541–545.
- Butterfield, J.H. (2009) Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome. *Leukemia Research*, 33, 1127–1129.

Helbig, G., Soja, A., Bartkowska-Chrobok, A. & Kyrzcz-Krzemien, S. (2012) Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *American Journal of Hematology*, 87, 643–645.

Khoury, P., Desmond, R., Pabon, A., Holland-Thomas, N., Ware, J.M., Arthur, D.C., Kurlander, R., Fay, M.P., Maric, I. & Klion, A.D. (2016) Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet derived growth factor receptor alpha-negative hypereosinophilic syndrome. *Allergy*, 71, 803–810.

Metzgeroth, G., Walz, C., Erben, P., Popp, H., Schmitt-Graeff, A., Haferlach, C., Fabarius, A., Schnittger, S., Grimwade, D., Cross, N.C., Hehlmann, R., Hochhaus, A. & Reiter, A. (2008) Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome: a phase-II study. *British Journal of Haematology*, 143, 707–715.

Schwaab, J., Knut, M., Haferlach, C., Metzgeroth, G., Horny, H.P., Chase, A., Tapper, W., Score, J., Waghorn, K., Naumann, N., Jawhar, M., Fabarius, A., Hofmann, W.K., Cross, N.C. & Reiter, A. (2015b) Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Annals of Hematology*, 94, 233–238.

Walz, C., Erben, P., Ritter, M., Bloor, A., Metzgeroth, G., Telford, N., Haferlach, C., Haferlach, T., Gesk, S., Score, J., Hofmann, W.K., Hochhaus, A., Cross, N.C. & Reiter, A. (2011) Response of ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS-like tyrosine kinase 3. *Blood*, 118, 2239–2242.

Treatment of lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome

- Patients with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome (HES) can be managed in the same manner as idiopathic HES (**Grade 2B**)

Appropriate management is similar to that of idiopathic HES (see under relevant heading). Corticosteroids are indicated for primary management. Ciclosporin may be useful as a steroid-sparing agent and mepolizumab has shown efficacy in this setting (Rothenberg et al, 2008; Ogbogu et al, 2009).

Referenzen:

Rothenberg, M.E., Klion, A.D., Roufosse, F.E., Kahn, J.E., Weller, P.F., Simon, H.U., Schwartz, L.B., Rosenwasser, L.J., Ring, J., Griffin, E.F., Haig, A.E., Frewer, P.I., Parkin, J.M. & Gleich, G.J. (2008) Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *New England Journal of Medicine*, 358, 1215–1228.

Ogbogu, P.U., Bochner, B.S., Butterfield, J.H., Gleich, G.J., Huss-Marp, J., Kahn, J.E., Leiferman, K.M., Nutman, T.B., Pfab, F., Ring, J., Rothenberg, M.E., Roufosse, F., Sajous, M.H., Sheikh, J., Simon, D., Simon, H.U., Stein, M.L., Wardlaw, A., Weller, P.F. & Klion, A.D. (2009) Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, e1313.

Treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome

- Patients with idiopathic HES should be treated in the first instance with corticosteroids (see emergency treatment above).

Corticosteroids: In general, corticosteroids are the first-line therapy for idiopathic HES, and immunomodulatory and myelosuppressive agents are reserved for steroid-unresponsive disease or are used as adjuvant steroid-sparing therapy.

- Patients with idiopathic HES who do not respond adequately to corticosteroids, or who require prolonged corticosteroid therapy, or who are intolerant of corticosteroids, should be considered for a short trial (4 – 6 weeks) of imatinib, immunomodulatory agents (interferon alpha, ciclosporin or azathioprine), myelosuppressive therapy (hydroxycarbamide) or monoclonal antibody therapy with mepolizumab (anti-interleukin 5), the latter preferably as part of a clinical trial (**Grade 2B**).

Imatinib: As in cases of clonal eosinophilia without a specific molecular target, patients with idiopathic HES failing first line corticosteroids should be considered for a short trial (4 – 6 weeks) of imatinib 400 mg daily given the good safety profile of this agent.

Immunomodulatory agents.

Interferon-alpha: Interferon-alpha targets both eosinophils and T cells, making it a rational therapy for many hypereosinophilic disorders. Its mechanism of action and role in the treatment of hypereosinophilic syndromes including idiopathic HES have been extensively reviewed (Butterfield, 2005). Improvement in the eosinophil count is associated with improvement in organ dysfunction including clinical symptoms and organomegaly (hepatomegaly, splenomegaly or both) (Murphy et al, 1990; Zielinski & Lawrence, 1990; Fruehauf et al, 1993), cardiopulmonary effects (Yamada et al, 1998), mucosal ulcers (Barouky et al, 2003) and cutaneous manifestations (Mohr et al, 1995). It may take several weeks to achieve a response. The optimal starting dose of interferon-alpha in hypereosinophilic disorders has yet to be defined. A wide variety of effective doses have been reported between 1 and 5 million units/m²/day (Butterfield, 2005). The side effects are usually dose dependent and frequently dose limiting (Ogbogu et al, 2009). Maintenance doses may be lower than initiation doses (Busch et al, 1991; Canonica et al, 1995). There are limited data on the efficacy of once weekly pegylated-interferon as an alternative to conventional interferon-alpha (Butterfield & Weiler, 2012).

Ciclosporin: ciclosporin is a calcineurin inhibitor that is used primarily in HES as a steroid-sparing immunosuppressive agent despite a relative paucity of published information, largely limited to case reports. Ciclosporin impairs T-cell activation hence its value in lymphocytic-variant HES. There are also reports of sustained clinical responses when ciclosporin is added to prednisolone in previously steroid-resistant idiopathic HES (Zabel & Schlaak, 1991; Akiyama et al, 1997; Fukuta et al, 2001) and when used as a steroid-sparing agent in idiopathic paediatric HES (Nadarajah et al, 1997; Hosoki et al, 2011) [and also in cases of eosinophilic cellulitis and fasciitis (Kim et al, 2013; Tahara et al, 2008)]. A variety of effective ciclosporin doses have been reported, generally with gradual tapering following clinical response. The largest published experience in HES is that of 11 patients (within a 188-patient retrospective case series) who received ciclosporin at doses of 150 to 500 mg/24 h (median 200 mg); of the 5 patients who received ciclosporin monotherapy, 1 patient achieved a complete response with 2 partial responders although, notably, ciclosporin was discontinued early in 9 of the 11 patients, due to either lack of efficacy or poor tolerance (Ogbogu et al, 2009).

Azathioprine: azathioprine is a purine analogue used commonly in combination with corticosteroids as a steroid-sparing agent. There are case reports of its use in hypereosinophilic syndromes, particularly in those presenting with cardiological complications including endomyocardial fibrosis (Pineton de Chambrun et al, 2015) and eosinophilic myositis (Aggarwal et al, 2001; Fozing et al, 2014). The recommended starting dose is 1–3 mg/kg/day and this should be adjusted, within these limits, depending on the clinical and haematological response. This may not be evident for weeks or months. Lower starting doses should be considered in patients with renal and/or hepatic insufficiency or those receiving concomitant allopurinol.

Myelosuppressive therapy.

Hydroxycarbamide: hydroxycarbamide is a non-alkylating ribonucleotide reductase inhibitor, which has been used as a myelosuppressive agent at dose of 0.5–3 g daily to lower the eosinophil count as a corticosteroid-sparing agent either alone (Ogbogu et al, 2009) or in combination with interferon alpha (Butterfield, 2005). Other myelosuppressive therapy: haematological benefit has been observed with other agents, such as vincristine, cyclophosphamide, etoposide, cladribine and cytarabine but the evidence for their use is limited (Gotlib, 2014).

Monoclonal antibodies.

Anti-interleukin 5 monoclonal antibodies: IL5 is the primary cytokine involved in eosinophil development and is frequently elevated in patients with HES (Owen et al, 1989). Two monoclonal anti-IL5 antibodies have shown promising efficacy: mepolizumab, a fully humanised murine antibody, and reslizumab, a humanised rat antibody. Mepolizumab has shown efficacy in steroid-refractory (Plotz et al, 2003) and steroid-dependent HES (Rothenberg et al, 2008; Ogbogu et al, 2009). Roufosse et al (2010, 2013) reported that patients receiving the highest doses of prednisolone at the outset responded better to mepolizumab than those on lower doses. However patients with the greatest fall in eosinophil counts did not experience fewer HES-related symptoms. The drug was well tolerated. There is currently no evidence on its effectiveness in improving end-organ damage in HES. It should be noted that mepolizumab has recently been approved for use in refractory asthma in Europe and the USA but the approved dose in this setting is significantly lower than that used in published HES studies and is unlikely to be effective for patients with HES. There are fewer data on reslizumab. Klion et al (2004) found that two of four HES patients responded to monthly reslizumab infusions but relapsed following cessation of therapy. Response was not predicted by FIP1L1-PDGFR α status or baseline IL5 levels.

- Alemtuzumab, an anti-CD52 monoclonal antibody, should be considered for patients with severe idiopathic HES unresponsive to other therapies, and may be useful in patients with idiopathic HES-associated cardiac and cerebral dysfunction. (**Grade 2B**)

Alemtuzumab: Two initial reports indicate that alemtuzumab may induce clinical and haematological remissions in patients with HES unresponsive to corticosteroids, hydroxycarbamide, interferon and imatinib (Pitini et al, 2004; Sefcick et al, 2004; Strati et al, 2013). Patients relapsing after therapy may achieve durable responses following retreatment with alemtuzumab. The principal complications were infections (including cytomegalovirus reactivation) and infusion reactions. Two case reports suggest that alemtuzumab can reverse established cardiac and cerebral dysfunction in patients with FIP1L1-PDGFR α -negative HES (Perini et al, 2009; Syed et al, 2012).

Referenzen:

- Butterfield, J.H. (2005) Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematologica*, 114, 26–40.
- Murphy, P.T., Fennelly, D.F., Stuart, M. & O'Donnell, J.R. (1990) Alfa-interferon in a case of hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology*, 75, 619–620.
- Zielinski, R.M. & Lawrence, W.D. (1990) Interferon- alpha for the hypereosinophilic syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 113, 716–718.
- Fruehauf, S., Fiehn, C., Haas, R., Doehner, H. & Hunstein, W. (1993) Sustained remission of idiopathic hypereosinophilic syndrome following alpha-interferon therapy. *Acta Haematologica*, 89, 91–93
- Yamada, O., Kitahara, K., Imamura, K., Ozasa, H., Okada, M. & Mizoguchi, H. (1998) Clinical and cytogenetic remission induced by interferonalpha in a patient with chronic eosinophilic leukemia associated with a unique t(3;9;5) translocation. *American Journal of Hematology*, 58, 137–141.
- Barouky, R., Bencharif, L., Badet, F., Salles, G., Vital Durand, D. & Rousset, H. (2003) Mucosal ulcerations revealing primitive hypereosinophilic syndrome. *European Journal of Dermatology*, 13, 207–208.
- Mohr, C., Schutte, B., Hildebrand, A., Luger, T.A. & Kolde, G. (1995) Eosinophilic pustular folliculitis: successful treatment with interferonalpha. *Dermatology*, 191, 257–259.
- Ogbogu, P.U., Bochner, B.S., Butterfield, J.H., Gleich, G.J., Huss-Marp, J., Kahn, J.E., Leiferman, K.M., Nutman, T.B., Pfab, F., Ring, J., Rothenberg, M.E., Roufosse, F., Sajous, M.H., Sheikh, J., Simon, D., Simon, H.U., Stein, M.L., Wardlaw, A., Weller, P.F. & Klion, A.D. (2009) Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, e1313
- Busch, F.W., Schmidt, H. & Steinke, B. (1991) Alpha-interferon for the hypereosinophilic syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 114, 338–339.
- Canonica, G.W., Passalacqua, G., Pronzato, C., Corbetta, L. & Bagnasco, M. (1995) Effective long-term alpha-interferon treatment for hypereosinophilic syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 96, 131–133.
- Butterfield, J.H. & Weiler, C.R. (2012) Use of pegylated interferon in hypereosinophilic syndrome. *Leukemia Research*, 36, 192–197.
- Zabel, P. & Schlaak, M. (1991) Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Annals of Hematology*, 62, 230–231.
- Akiyama, Y., Shimizu, A., Kimura, A., Onodera, R., Minatani, M., Horikoshi, K., Jingu, K., Fukakusa, M., Kotajima, F. & Sato, T. (1997) Successful treatment of hypereosinophilic syndrome with cyclosporin and steroids. *Nihon KyobuShikkan Gakkai Zasshi*, 35, 541–545.
- Fukuta, A., Hara, T., Tsurumi, H. & Moriwaki, H. (2001) Hypereosinophilic syndrome with DIC treated successfully with a combination of highdosemethylprednisolone and cyclosporin A. *Rinsho Ketsueki*, 42, 1145–1147.
- Nadarajah, S., Krafchik, B., Roifman, C. & Horgan-Bell, C. (1997) Treatment of hypereosinophilic syndrome in a child using cyclosporine: implication for a primary T-cell abnormality. *Pediatrics*, 99, 630–633.
- Hosoki, K., Nagao, M., Iguchi, K., Ihara, T., Yamada, Y., Higashigawa, M., Kephart, G.M., Kita, H. & Fujisawa, T. (2011) An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. *International Archives of Allergy and Immunology*, 155, 117–122.
- Kim, S.H., Kwon, J.E. & Kim, H.B. (2013) Successful treatment of steroid-dependent eosinophilic cellulitis with cyclosporine. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 5, 62–64.
- Tahara, K., Yukawa, S., Shoji, A., Hayashi, H. & Tsuboi, N. (2008) Long-term remission by cyclosporine in a patient with eosinophilic fasciitis associated with primary biliary cirrhosis. *Clinical Rheumatology*, 27, 1199–1201.
- Pineton de Chambrun, M., Charron, P., Vauthier-Brouzes, D., Cluzel, P., Haroche, J., Kahn, J.E., Amoura, Z. & Aubart, F.C. (2015) Reversible severe eosinophilic endomyocardial fibrosis during pregnancy: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1307.

- Aggarwal, A., Bergin, P., Jessup, P. & Kaye, D. (2001) Hypersensitivity myocarditis presenting as cardiogenic shock. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 20, 1241–1244.
- Fozing, T., Zouri, N., Tost, A., Breit, R., Seeck, G., Koch, C. & Oezbek, C. (2014) Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count: case report and literature review. *Circulation: Heart Failure*, 7, 692–694.
- Gotlib, J. (2014) World Health Organization defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 89, 325–337.
- Owen, W.F., Rothenberg, M.E., Petersen, J., Weller, P.F., Silberstein, D., Sheffer, A.L., Stevens, R.L., Soberman, R.J. & Austen, K.F. (1989) Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Journal of Experimental Medicine*, 170, 343–348.
- Plotz, S.G., Simon, H.U., Darsow, U., Simon, D., Vassina, E., Yousefi, S., Hein, R., Smith, T., Behrendt, H. & Ring, J. (2003) Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 349, 2334–2339.
- Rothenberg, M.E., Klion, A.D., Roufosse, F.E., Kahn, J.E., Weller, P.F., Simon, H.U., Schwartz, L.B., Rosenwasser, L.J., Ring, J., Griffin, E.F., Haig, A.E., Frewer, P.I., Parkin, J.M. & Gleich, G.J. (2008) Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *New England Journal of Medicine*, 358, 1215–1228
- Roufosse, F. & Weller, P.F. (2010) Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126, 39–44.
- Roufosse, F.E., Kahn, J.E., Gleich, G.J., Schwartz, L.B., Singh, A.D., Rosenwasser, L.J., Denburg, J.A., Ring, J., Rothenberg, M.E., Sheikh, J., Haig, A.E., Mallett, S.A., Templeton, D.N., Ortega, H.G. & Klion, A.D. (2013) Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, e461–e465.
- Klion, A.D., Law, M.A., Noel, P., Kim, Y.J., Haverty, T.P. & Nutman, T.B. (2004) Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 103, 2939–2941.
- Pitini, V., Teti, D., Arrigo, C. & Righi, M. (2004) Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome with abnormal T cells: a case report. *British Journal of Haematology*, 127, 477.
- Sefcick, A., Sowter, D., DasGupta, E., Russell, N.H. & Byrne, J.L. (2004) Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology*, 124, 558–559.
- Strati, P., Cortes, J., Faderl, S., Kantarjian, H. & Verstovsek, S. (2013) Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 13, 287–291.

Role of haemopoietic stem cell transplantation

- HSCT should be considered for cases with clonal eosinophilia with FGFR1 rearrangement, patients with chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified and those HES patients refractory to or intolerant of both conventional TKI therapy and experimental medical therapy, where available, or who display progressive end organ damage (**Grade 2C**).

Allogeneic HSCT has been performed in a small number of patients with refractory or debilitating HES that was idiopathic or ill-defined and prolonged remissions have been reported (Ueno et al, 2002; Cooper et al, 2005). A lack of clinical trials, small numbers reported and clinical heterogeneity make it impossible to offer definitive recommendations. Although both myeloablative and reduced intensity conditioning regimens have been used, there remains insufficient evidence to give recommendations on conditioning regimen or intensity (Juvonen et al, 2002; Ueno et al, 2002; Cooper et al, 2005; Halaburda et al, 2006).

Cases of eosinophilia associated with FGFR1 rearrangement have a poor prognosis and intensive AML-type induction treatment followed by HSCT may be the best option. Because of the poor prognosis of CEL, NOS (Helbig et al, 2012) this approach could also be justified in these cases.

HSCT should also be considered for those HES patients refractory to or intolerant of both conventional TKI therapy and experimental medical therapy, where available, or who display progressive end organ damage (Fathi et al, 2014).

Referenzen:

- Cooper, M.A., Akard, L.P., Thompson, J.M., Dugan, M.J. & Jansen, J. (2005) Hypereosinophilic syndrome: long-term remission following allogeneic stem cell transplant in spite of transient eosinophilia post-transplant. *American Journal of Hematology*, 78, 33–36.

Fathi, A.T., Dec, Jr, G.W., Richter, J.M., Chen, Y.B., Schwartzberg, S.S., Holmvang, G. & Hasserjian, R.P. (2014) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 7-2014. A 27-year-old man with diarrhea, fatigue, and eosinophilia. *New England Journal of Medicine*, 370, 861–872.

Halaburda, K., Prejzner, W., Szatkowski, D., Limon, J. & Hellmann, A. (2006) Allogeneic bone marrow transplantation for hypereosinophilic syndrome: long-term follow-up with eradication of FIP1L1-PDGFR fusion transcript. *Bone Marrow Transplantation*, 38, 319–320.

Helbig, G., Soja, A., Bartkowska-Chrobok, A. & Kyrz-Krzemien, S. (2012) Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *American Journal of Hematology*, 87, 643–645.

Juvonen, E., Volin, L., Koponen, A. & Ruutu, T. (2002) Allogeneic blood stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning for hypereosinophilic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 29, 457–458.

Ueno, N.T., Anagnostopoulos, A., Rondon, G., Champlin, R.E., Mikhailova, N., Pankratova, O.S., Zoubarovskaya, L.S., Semenova, E.V., Afanasyev, B.V., O'Brien, S., Andreeff, M. & Zaritskey, A.Y. (2002) Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology*, 119, 131–134.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [2,3].

Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes; Version 4.2021

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Guidelines for Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes include recommendations for the diagnosis, staging, and treatment of any one of the MLN-Eo associated with a TK fusion gene included in the 2017 WHO Classification, as well as MLN-Eo with a FLT3 or ABL1 rearrangement.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender aktueller höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Betroffenen beteiligt;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verknüpfung mit der zugrundeliegenden Evidenz ist nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the development of NCCN Guidelines for Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in the last 10 years.

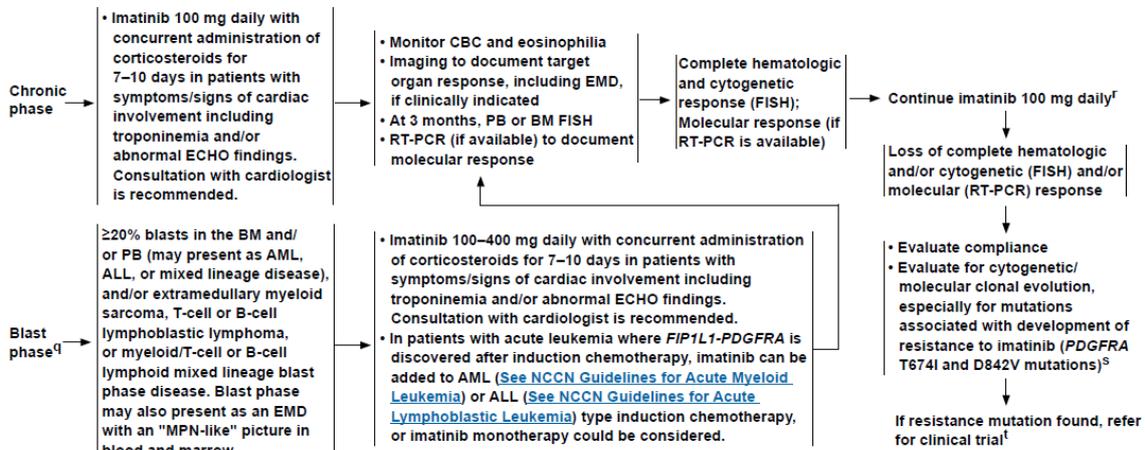
LoE / GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND THE *FIP1L1*-*PDGFRA* REARRANGEMENT¹



¹See [Diagnosis and Staging Considerations in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes \(MLNE-4\)](#).

²The *FIP1L1*-*PDGFRA* fusion has been identified in patients with AML or ALL with eosinophilia at diagnosis or unmasked after induction chemotherapy; blast phase disease may also develop as progression from chronic phase disease due to cytogenetic/molecular clonal evolution, including mutations associated with development of resistance to imatinib (*PDGFRA* T674I and D842V).

³Complete hematologic response (CHR) by 1 month and complete cytogenetic response (CCyR; FISH) by 3 months is achieved in a vast majority of patients. In patients with ongoing CHR and CCyR (FISH), maintenance doses of imatinib as low as 100–200 mg, weekly, have been used with sustained responses; continue to monitor hematologic and cytogenetic response (by FISH) every 3–6 months, and if available, molecular response by RT-PCR at these time points. Helbig G, et al. *Br J Haematol* 2008;141:200-204.

⁴*PDGFRA* T674I and D842V mutations are resistant to imatinib.

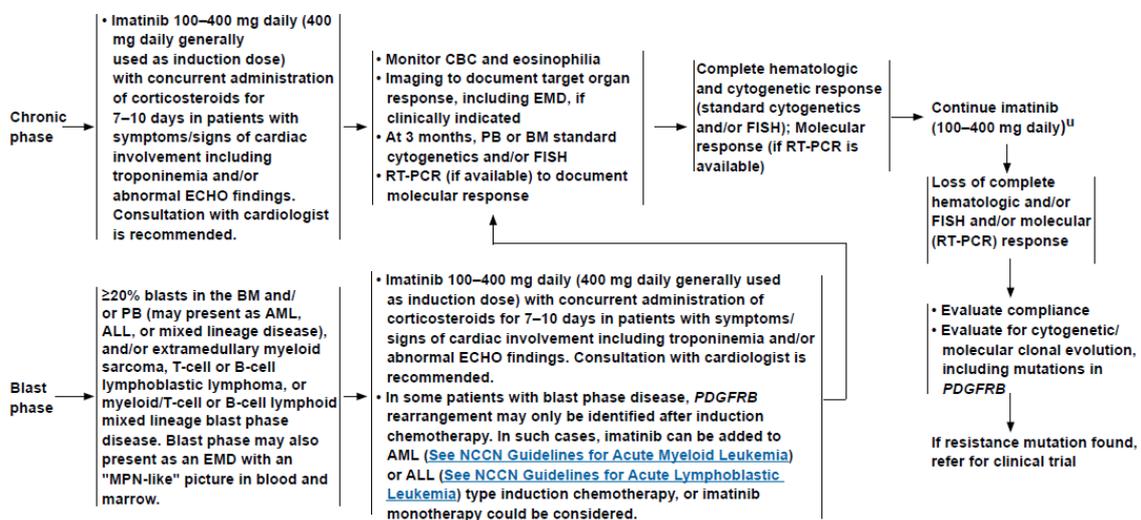
⁵Avapritinib is approved for advanced systemic mastocytosis (SM) (aggressive SM [ASM], SM with an associated hematologic neoplasm [SM-AHN], and mast cell leukemia [MCL]) and also for unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) harboring a *PDGFRA* exon 18 mutation, including D842V mutations. This suggests a possible role for avapritinib in patients with *FIP1L1*-*PDGFRA*-positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia harboring *PDGFRA* D842V mutation resistant to imatinib. If this mutation is identified, a clinical trial of avapritinib is preferred (if available), rather than off-label use.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MLNE-5

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND *PDGFRB* REARRANGEMENT^{1,6}



¹See [Diagnosis and Staging Considerations in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes \(MLNE-4\)](#).

²Eosinophilia is not invariably present.

³CHR by 1 month and CCyR (standard cytogenetics and/or FISH) by 3 months is achieved in a vast majority of patients. Continue to monitor hematologic and cytogenetic response (by FISH) every 3–6 months, and if available, molecular response by RT-PCR. Reduction of imatinib to 100 mg daily can be considered after achievement of CHR and complete cytogenetic/FISH response.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

March 4, 2014 (07/02/14) © 2014 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MLNE-6

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND *FGFR1* REARRANGEMENT^{1,0}

CLINICAL PRESENTATION

Treatment considerations

- Treatment options need to take into consideration whether both the BM/PB and EMD components are present and the lineage of each
- Evaluate PB and BM for response, including cytogenetics/FISH, and if available, RT-PCR for *FGFR1* rearrangement
- Clinically relevant imaging to document response in the EMD component, if present
- Allogeneic HCT is the only potentially curative option and early referral is generally recommended

Chronic phase

Blast phase

- ≥20% blasts in BM and/or PB (may present as AML, ALL, or mixed lineage disease), and/or extramedullary myeloid sarcoma, T-cell or B-cell lymphoblastic lymphoma, or myeloid/T-cell or B-cell lymphoid mixed lineage blast phase disease. Blast phase may also present as an EMD with an "MPN-like" picture in blood and marrow.

TREATMENT OPTIONS

Preferred regimen:
Clinical trial^v

Other recommended regimens:
TKI with activity against *FGFR1* (eg, pemigatinib^v or midostaurin or ponatinib)

Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

Preferred regimen:
Clinical trial^v and
Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

Other recommended regimens:

Myeloid → TKI with activity against *FGFR1* (eg, pemigatinib^v or midostaurin or ponatinib) ± AML-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Myeloid Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

Mixed Lineage → TKI with activity against *FGFR1* (eg, pemigatinib^v or midostaurin or ponatinib) ± ALL-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

Lymphoid → TKI with activity against *FGFR1* (eg, pemigatinib^v or midostaurin or ponatinib) ± ALL-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

¹See [Diagnosis and Staging Considerations in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes \(MLNE-4\)](#).

⁰Eosinophilia is not invariably present.

^vPemigatinib (*FGFR1*, 2, and 3 inhibitor) is approved for the treatment of adult patients with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma and a *FGFR2* fusion or other rearrangement, as detected by an FDA-approved test. Pemigatinib has received orphan drug designation for the treatment of patients with myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and *FGFR1* rearrangement and is currently being evaluated in a clinical trial for this indication. A clinical trial of pemigatinib is preferred (if available), rather than off-label use (Hoy SM. *Drugs* 2020;80:923-929; Verstovsek S, et al. *Blood* 2018;132:Abstract 690).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MLNE-7

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND *JAK2* REARRANGEMENT^{1,n,0,w}

CLINICAL PRESENTATION

Treatment considerations

- Treatment options need to take into consideration whether both the BM/PB and EMD components are present and the lineage of each
- Evaluate PB and BM for response, including cytogenetics/FISH, and if available, RT-PCR for a *JAK2* rearrangement
- Clinically relevant imaging to document response in the EMD component, if present
- Allogeneic HCT is the only potentially curative option and early referral is generally recommended

Chronic phase

Blast phase

- ≥20% blasts in BM and/or PB (may present as AML, ALL, or mixed lineage disease), and/or extramedullary myeloid sarcoma, T-cell or B-cell lymphoblastic lymphoma, or myeloid/T-cell or B-cell lymphoid mixed lineage blast phase disease. Blast phase may also present as an EMD with an "MPN-like" picture in blood and marrow.

TREATMENT OPTIONS

Preferred regimen:
Clinical trial

Other recommended regimens:^x
TKI with activity against *JAK2* (ruxolitinib or fedratinib)

Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

Preferred regimen:
Clinical trial and
Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

Other recommended regimens:^x

Myeloid → TKI with activity against *JAK2* (ruxolitinib or fedratinib) ± AML-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Myeloid Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

Mixed Lineage → TKI with activity against *JAK2* (ruxolitinib or fedratinib) ± ALL-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

Lymphoid → TKI with activity against *JAK2* (ruxolitinib or fedratinib) ± ALL-type induction chemotherapy (See [NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia](#)) followed by allogeneic HCT (if eligible)

¹See [Diagnosis and Staging Considerations in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes \(MLNE-4\)](#).

ⁿThe differential diagnosis of *JAK2* and *ABL1* fusions with a phenotype of ALL includes Ph-like ALL.

⁰Eosinophilia is not invariably present.

^wOnly myeloid/lymphoid neoplasms with *PCM-JAK2* are included in the 2017 WHO classification as a provisional entity (see [MLNE-B](#)). Other *JAK2* rearrangements are considered variants.

^xRuxolitinib is most commonly used (Rumi E, et al. *J Clin Oncol* 2013;31:e269-e271; Rumi E, et al. *Ann Hematol* 2015;94:1927-1928; Schwaab J, et al. *Ann Hematol* 2015;94:233-238; Schwaab J, et al. *Am J Hematol* 2020;95:824-833). Fedratinib may be an appropriate alternative treatment option.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MLNE-8

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND *ABL1* OR *FLT3* REARRANGEMENT^{1,n,o}

CLINICAL PRESENTATION

Treatment considerations

- Treatment options need to take into consideration whether both the BM/PB and EMD components are present and the lineage of each
- Evaluate PB and BM for response, including cytogenetics/FISH, and if available, RT-PCR for an *ABL1* or *FLT3* rearrangement
- Clinically relevant imaging to document response in the EMD component, if present
- Allogeneic HCT is the only potentially curative option and early referral is generally recommended

Chronic phase

Blast phase

- $\geq 20\%$ blasts in BM and/or PB (may present as AML, ALL, or mixed lineage disease), and/or extramedullary myeloid sarcoma, T-cell or B-cell lymphoblastic lymphoma, or myeloid/T-cell or B-cell lymphoid mixed lineage blast phase disease. Blast phase may also present as an EMD with an "MPN-like" picture in blood and marrow.

TREATMENT OPTIONS

Preferred regimen:
Clinical trial

Other recommended regimens:
TKI with activity against *ABL1* or *FLT3*

→ Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

TKI with activity against <i>ABL1</i>	TKI with activity against <i>FLT3</i>
Preferred regimens: <ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib^y • Nilotinib^y Other recommended regimens: <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib • Bosutinib • Ponatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Gilteritinib • Midostaurin • Sorafenib • Sunitinib

Preferred regimen:
Clinical trial and
Consider early referral to allogeneic HCT (if eligible)

Other recommended regimens:

Myeloid	TKI with activity against <i>ABL1</i> or <i>FLT3</i> ± AML-type induction chemotherapy (See NCCN Guidelines for Acute Myeloid Leukemia) followed by allogeneic HCT (if eligible)
Mixed Lineage	
Lymphoid	TKI with activity against <i>ABL1</i> or <i>FLT3</i> ± ALL-type induction chemotherapy (See NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia) followed by allogeneic HCT (if eligible)

¹See [Diagnosis and Staging Considerations in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes \(MLNE-4\)](#).

ⁿThe differential diagnosis of *JAK2* and *ABL1* fusions with a phenotype of ALL includes Ph-like ALL.

^oEosinophilia is not invariably present.

^ySchwaab J, et al. Am J Hematol 2020;95:824-833.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2021, 07/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NGS studies are not broadly available and currently the prognostic impact and pathogenicity of additional mutations detected by NGS have not been established. Further studies are needed to determine the impact of these novel mutations on disease course.

Treatment Considerations

All patients should be evaluated and managed by a multidisciplinary team (including engagement of other sub-specialists based on clinical presentation and organ involvement) in specialized centers.

Assessment for clinical situations that may require urgent intervention is recommended for all patients. Immediate institution of oral or high-dose IV corticosteroids may be necessary as clinically indicated, especially in patients in whom eosinophil-mediated cardiac damage/heart failure is present or suspected.

As noted earlier, consultation with an infectious disease specialist is recommended as clinically indicated for the management of infectious disease-related complications.

Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and *PDGFRA* or *PDGFRB* Rearrangement

Imatinib has resulted in high rates of durable hematologic and molecular responses in the vast majority of patients with MLN-Eo and *PDGFRA* or *PDGFRB* rearrangement.^{19,25,33,72-84} Concurrent administration of corticosteroids for 7 to 10 days and consultation with a cardiologist is recommended for patients with symptoms/signs of cardiac involvement including troponinemia, elevated NT-proBNP, and/or abnormal ECHO findings.⁷⁵

Imatinib 100 mg daily is the recommended dose for induction therapy for chronic phase disease in patients with *FIP1L1-PDGFRB* rearrangement. Imatinib 100 mg to 400 mg daily is the recommended dose for chronic

Continuation of imatinib at the initial dose is recommended for patients achieving a complete response (CHR, CCyR, or complete molecular response [CMR]). While low doses of 100 mg to 200 mg daily have been sufficient to maintain molecular remission in the majority of patients with *FIP1L1-PDGFRB* rearrangement, and in some cases this dose range has been used only once weekly,⁷⁴ higher doses (maximum of 400 mg daily) may be required for some patients.^{75,76}

Monitoring hematologic response, cytogenetic response (FISH), and molecular response (if RT-qPCR is available) every 3 and 6 months is recommended for patients achieving a durable complete response to initial treatment. Clinical trial and/or early referral to allogeneic HCT should be considered for patients with loss of response. Evaluation of patient compliance or drug interactions is recommended prior to initiation of additional treatment for patients with loss of response.

Acquired resistance to imatinib mediated by *PDGFRA* T674I and D842V mutations has been reported in few patients with blast phase disease.^{73,86} Nilotinib, ponatinib, and sorafenib have shown limited activity in patients with *PDGFRA* T674I and D842V mutations.⁸⁶⁻⁸⁹ *PDGFRB* T681I has been shown to confer resistance to imatinib in vitro, but has not yet been identified in patients treated with imatinib; acquired resistance to imatinib mediated by other *PDGFRB* mutations has been described only in two case reports.⁹⁰⁻⁹² Evaluation for cytogenetic/molecular clonal evolution can identify *PDGFRA* (T674I and D842V) or *PDGFRB* mutations conferring resistance to imatinib in patients with loss of response. Referral to clinical is recommended, if resistance mutation found.

Avapritinib is approved for advanced SM (aggressive SM, SM with an associated hematologic neoplasm, and mast cell leukemia) and also for unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) harboring a *PDGFRA* exon 18 mutation, including D842V mutations.⁹³⁻⁹⁷ This suggests a possible role for avapritinib in patients with MLN-Eo and

In the absence of a suitable clinical trial, TKI ± induction chemotherapy followed by allogeneic HCT is the appropriate treatment approach.

phase in patients with *PDGFRB* rearrangement, although 400 mg daily is generally used as the induction dose. Reduction to 100 mg daily can be considered after achievement of complete hematologic response (CHR) and complete cytogenetic response (CCyR).

Blast phase disease may present either as de novo or as disease progression from chronic phase due to cytogenetic/molecular clonal evolution, including *PDGFRA* mutations associated with development of resistance to imatinib including T674I or D842V.⁷³

Imatinib monotherapy (100–400 mg daily) is recommended for blast phase disease (400 mg daily is generally used as the induction dose in patients with *PDGFRB* rearrangement). Durable remissions are only rarely achieved with induction chemotherapy or allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT). In instances when *FIP1L1-PDGFRB* or a *PDGFRB* rearrangement is identified only after the initiation of induction chemotherapy, imatinib should be added to induction chemotherapy (ALL-type chemotherapy for lymphoid blast phase and AML-type chemotherapy for myeloid blast phase), or a return to imatinib monotherapy may also be considered.^{25,78}

Monitoring Response and Additional Treatment

CHR (defined as the normalization of peripheral blood counts and eosinophilia) by 1 month and CCyR by 3 months is achieved in a vast majority of patients.⁸⁵

Monitoring blood counts (CBC and eosinophilia), imaging to document target organ response (as clinically indicated), and peripheral blood or bone marrow evaluation (FISH for *FIP1L1-PDGFRB* since standard karyotyping cannot detect the fusion; standard cytogenetics and/or FISH for *PDGFRB*) are recommended at 3 months after initiation of imatinib. RT-PCR (if available) can be considered to document molecular response.

MS 11

PDGFRA rearrangement harboring *PDGFRA* D842V mutation resistant to imatinib. If this mutation is identified, a clinical trial of avapritinib is preferred (if available), rather than off-label use.

The feasibility of discontinuation of imatinib in patients with MLN-Eo and *PDGFRA* rearrangement who have achieved CMR has been demonstrated mostly in retrospective studies in a limited number of patients.^{33,72,88,89} There is substantial variability in the relapse-free survival rates (57%–91% at 12 months; 42%–65% at 24 months), although molecular remissions have been re-established after restarting imatinib in most patients experiencing relapse after discontinuation of imatinib. The feasibility of discontinuation of imatinib in patients with MLN-Eo and a *PDGFRB* rearrangement has not been evaluated. At the present time, there are no definite criteria to identify patients suitable for discontinuation of imatinib and it is therefore not recommended outside the context of clinical trials.

Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and *FGFR1* or *JAK2* or *FLT3* or *ABL1* Rearrangement

MLN-Eo with the above-mentioned TK fusion gene rearrangements are generally associated with an aggressive clinical course, relapse, or disease progression to blast phase and allogeneic HCT is the only potentially curative option.^{9,10,28,31,100}

Clinical trial is the preferred treatment option for patients with chronic phase disease. In the absence of a clinical trial, patients with chronic phase disease can be treated with TKI monotherapy. However, early referral to allogeneic HCT should be considered for eligible patients, since TKI therapy alone does not result in durable remissions.

Clinical trial and early consideration of allogeneic HCT for eligible patients is the preferred treatment approach for patients with blast phase disease.

MS-12

The selection of chemotherapy for blast phase disease should be based on the cell lineage (ALL-type chemotherapy for lymphoid blast phase and AML-type chemotherapy for myeloid blast phase; either of these induction chemotherapy regimens can be considered for mixed-lineage blast phase disease).

TKIs with activity against *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* or *ABL1*, are listed in the table below. Given the rare nature of this disease, available evidence is mainly from case reports and/or their potential clinical activity is extrapolated from other diseases with the same target. Although TKI ± induction chemotherapy does not result in long-term disease control, it may be of potential benefit when used as a bridge to allogeneic HCT for disease cytoreduction prior to transplantation.^{27,100-103}

TKI with Activity Against <i>FGFR1</i>	TKI with Activity Against <i>JAK2</i>	TKI with Activity Against <i>FLT3</i>	TKI with Activity Against <i>ABL1</i> ^a
Pemigatinib ^{b,104,105} Midostaurin ¹⁰⁶ Ponatinib ^{27,89,102,107,108}	Ruxolitinib ^{103,109-111} Fedratinib ^c	Gilteritinib ^c Midostaurin ^c Sorafenib ^{101,112} Sunitinib ¹¹²	Dasatinib ¹⁰³ Nilotinib ¹⁰³ Imatinib ¹⁰³ Bosutinib ^c Ponatinib ^c

a. Dasatinib or nilotinib are more effective than imatinib to induce durable complete remissions in patients with *ETV6-ABL1* fusion gene.¹⁰³
b. Pemigatinib (FGFR inhibitor) is approved for the treatment of previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a *FGFR2* fusion or other rearrangement, (as detected by an FDA-approved test). It has received orphan drug designation for the treatment of patients with MLN-Eo and *FGFR1* rearrangement. It is currently being evaluated in a clinical trial for this indication and a clinical trial of pemigatinib is preferred (if available), rather than off-label use.
c. The inclusion of these TKIs is based on the extrapolation of data from MPN (fedratinib for MF) and other myeloid neoplasms (gilteritinib and midostaurin for AML; bosutinib and ponatinib for CML).

Clinically relevant imaging studies to document response in the EMD component and evaluation of peripheral blood or bone marrow (FISH or cytogenetics) and RT-PCR (if available) for specific TK fusion gene rearrangement to document response (hematologic, cytogenetic, or molecular response) should be considered for all patients after initiation of treatment. However, it should be noted that there are no consensus response criteria for assessment of response.

Monitoring minimal residual disease (MRD) after allogeneic HCT and maintenance therapy with TKI (eg, ponatinib) or hypomethylating agent (eg, 5-azacytidine) has been shown to be effective for MLN-Eo with *FGFR1* rearrangement in single case reports.^{108,113} The role for TKI as maintenance therapy following allogeneic HCT has not been systematically evaluated but may be considered in patients felt to be at high risk for relapse. Additional studies are needed to confirm the efficacy of this treatment approach.

Version 4.2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MS-14

Referenzen:

9. Patterer V, Schnittger S, Kern W, et al. Hematologic malignancies with PCM1-JAK2 gene fusion share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. *Ann Hematol* 2013;92:759-769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400675>.
10. Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? *Br J Haematol* 2014;166:809-817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913195>.
19. Helbig G, Moskwa A, Hus M, et al. Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR fusion transcript—results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol* 2010;28:93-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728396>.
25. Jawhar M, Naumann N, Schwaab J, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. *Ann Hematol* 2017;96:1463-1470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28725989>.
27. Strati P, Tang G, Duose DY, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1672-1676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29119847>.
28. Umino K, Fujiwara SI, Ikeda T, et al. Clinical outcomes of myeloid/lymphoid neoplasms with fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) rearrangement. *Hematology* 2018;23:470-477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29486661>.
31. Zaliouva M, Moorman AV, Cazzaniga G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica* 2016;101:1082-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229714>.
33. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFRB-associated chronic Eosinophilic leukemia: New insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:e1-e9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982058>.

72. Klion AD, Robyn J, Akin C, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:473-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504092>.
73. von Bubnoff N, Sandherr M, Schlimok G, et al. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR alpha-positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia* 2005;19:286-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618966>.
74. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Majewski M, et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFR α -expressing patients. *Br J Haematol* 2008;141:200-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307562>.
75. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. FIP1L1-PDGFR α in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006;30:965-970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406016>.
76. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007;109:4635-4640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299092>.
77. Metzgeroth G, Walz C, Erben P, et al. Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome: a phase-II study. *Br J Haematol* 2008;143:707-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950453>.
78. Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia* 2013;27:2254-2256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615556>.
79. Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR α -mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia* 2012;26:2439-2441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705991>.
80. Qu SQ, Qin TJ, Xu ZF, et al. Long-term outcomes of imatinib in patients with FIP1L1/ PDGFR α associated chronic eosinophilic leukemia: experience of a single center in China. *Oncotarget* 2016;7:33229-33236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27120808>.
81. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002;347:481-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181402>.
82. David M, Cross NC, Burgstaller S, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109:61-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960151>.
83. Arefi M, Garcia JL, Penarrubia MJ, et al. Incidence and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms displaying a PDGFRB rearrangement. *Eur J Haematol* 2012;89:37-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22587685>.
84. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term



- remissions with imatinib. *Blood* 2014;123:3574-3577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687085>.
85. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007;92:1173-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666373>.
86. Al-Riyami AZ, Hudoba M, Young S, Forrest D. Sorafenib is effective for imatinib-resistant *FIP1L1/PDGFR A T674I* mutation-positive acute myeloid leukemia with eosinophilia. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1788-1790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157309>.
87. Lierman E, Folens C, Stover EH, et al. Sorafenib is a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRalpha and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRalpha T674I mutant. *Blood* 2006;108:1374-1376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645167>.
88. Metzgeroth G, Erben P, Martin H, et al. Limited clinical activity of nilotinib and sorafenib in FIP1L1-PDGFR A positive chronic eosinophilic leukemia with imatinib-resistant T674I mutation. *Leukemia* 2012;26:162-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818111>.
89. Lierman E, Smits S, Cools J, et al. Ponatinib is active against imatinib-resistant mutants of FIP1L1-PDGFR A and KIT, and against FGFR1-derived fusion kinases. *Leukemia* 2012;26:1693-1695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301675>.
90. Azam M, Seeliger MA, Gray NS, et al. Activation of tyrosine kinases by mutation of the gatekeeper threonine. *Nat Struct Mol Biol* 2008;15:1109-1118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794843>.
91. Bastie JN, Garcia I, Terre C, et al. Lack of response to imatinib mesylate in a patient with accelerated phase myeloproliferative disorder with rearrangement of the platelet-derived growth factor receptor beta-gene. *Haematologica* 2004;89:1263-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477214>.
92. Zhang Y, Gao Y, Zhang H, et al. PDGFRB mutation and tyrosine kinase inhibitor resistance in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:2256-2261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29434033>.
93. Gotlib J, Radia DH, George TI, et al. Avapritinib induces responses in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (ADVSM), regardless of prior midostaurin therapy [abstract]. EHA Congress 2020:Abstract EP1079. Available at:
94. Gotlib J, Radia DH, George TI, et al. Pure pathologic response is associated with improved overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib in the phase I EXPLORER study [abstract]. *Blood* 2020;136:37-38. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137413>.
95. DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, et al. PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) [abstract]. AACR Annual Meeting 2021:Abstract CT023. Available at:
96. Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical response to avapritinib by RECIST and Choi Criteria in ≥4th line and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting, Tokyo, Japan. 2019:Abstract 3027631. Available at:
97. Dhillon S. Avapritinib: First Approval. *Drugs* 2020;80:433-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32100250>.
98. Helbig G, Kyrz-Krzemien S. Cessation of imatinib mesylate may lead to sustained hematologic and molecular remission in FIP1L1-PDGFR A-mutated hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 2014;89:115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009127>.
99. Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFR A-positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv* 2020;4:440-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995156>.

100. Chonabayashi K, Hishizawa M, Matsui M, et al. Successful allogeneic stem cell transplantation with long-term remission of ETV6/FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia. *Ann Hematol* 2014;93:535-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873282>.
101. Falchi L, Mehrotra M, Newberry KJ, et al. ETV6-FLT3 fusion gene-positive, eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasm successfully treated with sorafenib and allogeneic stem cell transplant. *Leukemia* 2014;28:2090-2092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854988>.
102. Kreil S, Adès L, Bommer M, et al. Limited efficacy of ponatinib in myeloproliferative neoplasms associated with FGFR1 fusion genes [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 2812. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2812.2812>.
103. Schwaab J, Naumann N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. *Am J Hematol* 2020;95:824-833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32279331>.
104. Verstovsek S, Vannucchi AM, Rambaldi A, et al. Interim Results from Fight-203, a Phase 2, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pemigatinib (INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Rearrangement of Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 690. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110388>.
105. Hoy SM. Pemigatinib: First Approval. *Drugs* 2020;80:923-929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32472305>.
106. Chen J, Deangelo DJ, Kutok JL, et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14479-14484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448205>.
107. Chase A, Bryant C, Score J, Cross NC. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica* 2013;98:103-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875613>.
108. Khodadoust MS, Luo B, Medeiros BC, et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. *Leukemia* 2016;30:947-950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055304>.
109. Rumi E, Milosevic JD, Casetti I, et al. Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene. *J Clin Oncol* 2013;31:e269-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630205>.
110. Rumi E, Milosevic JD, Selleslag D, et al. Efficacy of ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 fusion gene. *Ann Hematol* 2015;94:1927-1928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202607>.
111. Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol* 2015;94:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260694>.
112. Walz C, Erben P, Ritter M, et al. Response of ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS-like tyrosine kinase 3. *Blood* 2011;118:2239-2242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705501>.
113. Katagiri S, Umezu T, Azuma K, et al. Maintenance 5-azacytidine therapy by MRD monitoring after allogeneic HSCT in myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1148-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670826>.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2021) am 24.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Hypereosinophilic Syndrome"]
2	(hypereosinophil* OR hyper-eosinophil*):ti,ab,kw
3	Loeffler*:ti,ab,kw
4	(Eosinophil* AND (leukemia* OR leukaemia*)):ti,ab,kw
5	(Gleich* AND syndrom*):ti,ab,kw
6	[mh ^Eosinophilia]
7	eosinophilia*:ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Sep 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	hypereosinophilic syndrome[mh]
2	(hypereosinophil*[tiab] OR hyper-eosinophil*[tiab])
3	loeffler*[tiab]
4	Eosinophil*[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab])
5	Gleich*[tiab] AND syndrom*[tiab]
6	Eosinophilia[mh:noexp]
7	eosinophilia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw])

#	Suchfrage
1	hypereosinophilic syndrome[mh]
2	(hypereosinophil*[tiab] OR hyper-eosinophil*[tiab])
3	loeffler*[tiab]
4	Eosinophil*[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab])
5	Gleich*[tiab] AND syndrom*[tiab]
	OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hypereosinophilic syndrome[mh]
2	(hypereosinophil*[tiab] OR hyper-eosinophil*[tiab])
3	loeffler*[tiab]
4	Eosinophil*[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab])
5	Gleich*[tiab] AND syndrom*[tiab]
6	Eosinophilia[mh:noexp]
7	eosinophilia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al.** Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol* 2017;176(4):553-572.
 2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes; Evidence Blocks; Version 4.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 24.09.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mlne.pdf.
 3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes; Version 4.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 24.09.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mlne.pdf.
-

- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>