

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mepolizumab (Nucala)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	50
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: CRSwNP – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie.....	19
Tabelle 1-8: EGPA – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie.....	27
Tabelle 1-9: HES – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie.....	36
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	55
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	57
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für vergleichbare Arzneimittel – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	60

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire - 5
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire - 6
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anti-Neutrophile, zytoplasmatische Antikörper)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI	Brief Fatigue Inventory
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CEL	Chronische eosinophile Leukämie
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CUP	Compassionate Use Program
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FIP1L1-PDGFR $\alpha$	Fip1-like 1-Platelet Derived Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HES-DS	HES Daily Symptoms (HES tägliche Symptome)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification)
I.E.	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-13	Interleukin-13
INCS	Intranasal Corticosteroids (Intranasale Kortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
l / L	Liter
LAP	Long-term Access Program
mcg	Mikrogramm
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertsdifferenz
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied)
MSAS-SF	Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
OCS	Orale Kortikosteroide
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCS	Physical Component Summary
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SCS	Systemische Kortikosteroide
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mepolizumab
<b>Handelsname:</b>	Nucala*
<b>ATC-Code:</b>	R03DX09
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	38563
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15815860, 15815877, 15815831, 15815848, 11329803, 11329849
<b>ICD-10-GM-Code</b>	CRSwNP: J33, J32 EGPA: M30.1 HES: D47.5, D72.1
<b>Alpha-ID</b>	CRSwNP: I5135, I5132, I5137, I5138, I5140, I5139, I25884, I5143, I5142, I85876, I5144, I5145, I5147, I5130, I5127, I5131, I5125, I85888, I85889, I85890, I85891, I23770, I7754, I7752 EGPA: I129268 HES: I116214
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	12.11.2021	A
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	12.11.2021	B
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	12.11.2021	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). <sup>a, b</sup>	02.12.2015 <sup>c</sup>  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann den Fachinformationen von Nucala entnommen werden.</p> <p>b: Die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezog sich auf das Alter der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p> <p>c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)
B	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### **Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 08.07.2020, für das Anwendungsgebiet „A“, getroffenen Festlegung der ZVT entsprechend Tabelle 1-6.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet im Anwendungsgebiet „A“ die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE). In die Studie wurden erwachsene Patienten<sup>#</sup> (≥18 Jahre alt) mit rezidivierender CRSwNP eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde in den vergangenen 10 Jahren mindestens eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. Zudem wiesen die eingeschlossenen Patienten rezidivierende Nasenpolypen trotz Standardtherapie auf und es bestand bei Studieneinschluss die Notwendigkeit zur erneuten Nasenpolypenoperation.

In der Studie 205687 (SYNAPSE) erhielten die Patienten ein etabliertes und mit aktuellen Empfehlungen konsistentes Therapieregime:

- Tägliche Gabe intranasaler Kortikosteroide (INCS): Mometasonfuroat

Zusätzlich dazu wurde als Studienintervention entweder Mepolizumab oder Placebo gegeben.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass in beiden Studienarmen (vor dem Hintergrund einer Zusatzbehandlung) eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden durchgeführt werden soll. Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in beiden Armen weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitige Antibiotika, kurzzeitig systemische Glukokortikoide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten.

In beiden Behandlungsarmen der Studie 205687 (SYNAPSE) war neben der täglichen INCS-Gabe auch, falls erforderlich, eine Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentliche Kurzbehandlungen mit hochdosierten oralen Kortikosteroiden (OCS) und/oder Antibiotika-Gabe, erlaubt.

**Die vom G-BA definierte ZVT, einschließlich der Hinweise zur Erhaltungstherapie, ist damit in der Studie 205687 (SYNAPSE) aus Sicht von GSK adäquat umgesetzt.**

---

<sup>#</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

In der zu bewertenden Indikation sind mit Dupilumab und Omalizumab zwei weitere, nicht in der ZVT enthaltene, Biologika zugelassen. Dupilumab wurde 2020 durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet. Lediglich zur Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Versorgungslandschaft werden deshalb in den folgenden Modulabschnitten vereinzelt auch Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

### **Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

GSK folgt der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 04.12.2020, für das Anwendungsgebiet „B“, getroffenen Festlegung der ZVT entsprechend Tabelle 1-6.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie Studie MEA115921 (MIRRA). In die 52-wöchige Studie wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre alt) eingeschlossen, bei denen EGPA seit  $\geq 6$  Monaten diagnostiziert wurde, basierend auf der Anamnese oder das Vorhandensein von Asthma plus Eosinophilie ( $< 1 \times 10^9/L$  und/oder  $> 10\%$  an Leukozyten) plus mindestens 2 der folgenden EGPA-Nachweise (Biopsie, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunasale Anomalien, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, ertastbare Purpura, ANCA positiv). Patienten mit lebensbedrohlicher EGPA wurden ausgeschlossen.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass in der Gesamtschau eine Behandlung der EGPA mit Glukokortikoiden empfohlen wird, die gegebenenfalls in Abhängigkeit einer organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Als mögliche Immunsuppressiva werden Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat und Azathioprin aufgeführt. Weiterhin wies der G-BA darauf hin, dass die genannten Immunsuppressiva für die Behandlung der EGPA nicht zugelassen sind und somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren sowie Jugendlichen mit EGPA wird es als gerechtfertigt angesehen, für Kinder und Jugendliche, die ZVT analog zu Erwachsenen zu bestimmen.

In der Studie MEA115921 (MIRRA) erhielten die Patienten eine etablierte und mit aktuellen Empfehlungen konsistente Standardtherapie, die in beiden Behandlungsarmen eine orale Kortikosteroid (OCS)-Hintergrundtherapie mit oder ohne immunsuppressive Behandlung umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Bis Woche 4 nach Baseline fuhren die Patienten mit ihrem stabilen Therapieregime fort. Danach konnten die eingesetzten OCS nach dem Ermessen des Prüfarztes gemäß einem standardisierten empfohlenen Zeitplan reduziert werden. Eine OCS Reduktion erfolgte demnach nur bei Auftreten einer reduzierten Krankheitsaktivität. Teilnehmer, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, mussten vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer eine

stabile Dosis einnehmen, wobei eine Reduktion der eingesetzten Immunsuppressiva aus Sicherheitsgründen erlaubt war.

Zusätzlich dazu wurde als Studienintervention entweder Mepolizumab oder Placebo gegeben.

**Die vom G-BA definierte ZVT, einschließlich der Hinweise zu organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs, ist damit in der Studie MEA115921 (MIRRA) aus Sicht von GSK adäquat umgesetzt.**

Da Patienten mit lebensbedrohlicher EGPA von der Studie MEA115921 (MIRRA) ausgeschlossen waren, ist eine Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab bei der Zielpopulation von Mepolizumab nicht indiziert. Um dennoch ein ganzheitliches Bild einer patientenindividuellen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darzustellen, werden in den folgenden Abschnitten vereinzelt auch Angaben zu Cyclophosphamid und Rituximab dargestellt.

### **Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

GSK folgt der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 04.12.2020, für das Anwendungsgebiet „C“, getroffenen Festlegung der ZVT entsprechend Tabelle 1-6.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie 200622. In die 32-wöchige Studie 200622 wurden Patienten ab 12 Jahren mit einer HES-Diagnose, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt wurde, eingeschlossen. Die HES-Diagnose basierte auf Anzeichen oder Symptomen einer Beteiligung und/oder Funktionsstörung von Organsystemen, die in direktem Zusammenhang stehen mit einer Bluteosinophilie  $>1.500/\mu\text{L}$  (mind. 2 Messungen) und/oder einer Gewebeeosinophilie. Patienten mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung wurden ausgeschlossen.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wies der G-BA darauf hin, dass für die Behandlung des HES (ohne FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) keine Arzneimitteltherapien zugelassen sind. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind nicht zugelassen. Kortikosteroide und gegebenenfalls andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Interferon  $\alpha$ , Ciclosporin oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib können im Rahmen einer Studie geeignete Komparatoren sein.

In der Studie 200622 erhielten die Patienten eine etablierte und mit aktuellen Empfehlungen konsistente Standardtherapie, die in beiden Behandlungsarmen OCS und eine immunsuppressive oder zytotoxische Therapie umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Dieses Therapieschema musste während des gesamten 32-wöchigen Behandlungszeitraums beibehalten worden sein, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung der Symptome, die eine Erhöhung der Therapie erforderten. Wenn bei einem Patienten nach der Randomisierung eine Verschlechterung der Symptome auftrat und eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Erhöhung der Therapie erforderlich war, wurde dies als HES-Schub gewertet. Sobald die Erkrankung wieder unter Kontrolle war, wurde der Prüfarzt angewiesen, die Dosis der HES-Therapie nach ärztlicher Maßgabe wieder auf das Niveau vor der Verschlechterung der Erkrankung anzupassen. Eine weitere Reduktion der HES-Standardtherapie aus Sicherheitsgründen mit Rückkehr zum ursprünglichen Dosierungsschema, falls notwendig, war in Absprache mit dem GSK Medical Monitor erlaubt.

Zusätzlich dazu wurde als Studienintervention entweder Mepolizumab oder Placebo gegeben.

**Die vom G-BA definierte ZVT ist damit in der Studie 200622 aus Sicht von GSK adäquat umgesetzt.**

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wird im Vergleich zur ZVT anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE) auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt.

CRSwNP ist typischerweise durch eine eosinophile Inflammation gekennzeichnet, die durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Gewebe oder im Blutkreislauf ausgelöst wird. IL-5 nehmen zudem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der schwereren klinischen Symptome ein.

Aufgrund der Chronizität der CRSwNP, einhergehend mit andauernden stark belastenden Symptomen, beeinträchtigter Lebensqualität und der Rezidive, die trotz medikamentöser Therapie und operativen Eingriffen auftreten, besteht der Bedarf für gezielte Therapien. Durch die Bindung des IL-5, das entscheidende Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation, wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert.

Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Mepolizumab auf folgende patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden: Verbesserung des Nasenpolypenscores, der nasalen Obstruktion und des Geruchssinns, Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum, des Schmerz/ Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie die Verringerung von Nasenpolypenoperationen und der SCS-Gabe. Weiterhin wurden zum Teil erhebliche positive Effekte auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 und dem WPAI, beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo. Diese klinisch relevanten Parameter der

Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten.

Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

In die 52-wöchige Studie 205687 (SYNAPSE) waren 407 Patienten eingeschlossen (ITT/Safety-Population), die zusätzlich zu Standard of Care (SoC) entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC bestand in beiden Behandlungsarmen aus täglicher INCS Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit 100 mg Mepolizumab subkutan verabreicht eine Reduktion der Größe der Nasenpolypen (Nasenpolypenscore), eine Verbesserung der Symptomlast und eine Vermeidung von Nasenpolypenoperationen erreicht werden kann.

Die Studie 205687 (SYNAPSE) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$ ) zugunsten von Mepolizumab im Vergleich zur Standardtherapie:

#### Morbidität

- Nasenpolypenscore
- Symptome der CRSwNP (VAS)
  - Symptom Gesamtscore
  - Nasale Obstruktion
  - Nasaler Ausfluss
  - Schleim im Rachenraum
  - Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich
  - Verlust des Geruchsinns
- SNOT-22
- Nasenpolypenoperation
- SCS-Reduktion
- ACQ-5

#### Lebensqualität

- SF-36 PCS & MCS

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- WPAI

Weitere Details zur Größe der beobachteten Effekte und zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der unten abgebildeten Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: CRSwNP – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
<b>Morbidität</b>		
<b>Nasenpolypenscore</b>		
Responder (Verbesserung um $\geq 1$ Punkt)	<b>OR: 0.36 (0.24, 0.55)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.56 (0.42, 0.73)</b> <b>ARR: -0.22 (-0.31, -0.12)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
<b>Visuelle Analog Skalen (VAS)</b>		
VAS Symptom Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.39 (0.26, 0.59)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.66 (0.55, 0.80)</b> <b>ARR: -0.23 (-0.32, -0.12)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Symptom Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.85 (-2.52, -1.18)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.54 (-0.74, -0.34)</b>	beträchtlich
VAS Nasale Obstruktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.41 (0.27, 0.62)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.68 (0.56, 0.82)</b> <b>ARR: -0.22 (-0.31, -0.12)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Nasale Obstruktion (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.82 (-2.50, -1.14)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.33)</b>	beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
VAS Nasaler Ausfluss Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.40 (0.27, 0.60)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.68 (0.56, 0.82)</b> <b>ARR: -0.22 (-0.31, -0.12)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Nasaler Ausfluss (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.84 (-2.53, -1.15)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.32)</b>	beträchtlich
VAS Schleim im Rachenraum Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.45 (0.30, 0.68)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.71 (0.58, 0.86)</b> <b>ARR: -0.19 (-0.28, -0.08)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Schleim im Rachenraum (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.70 (-2.41, -0.99)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.47 (-0.66, -0.27)</b>	beträchtlich
VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.45 (0.30, 0.68)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.71 (0.58, 0.87)</b> <b>ARR: -0.18 (-0.27, -0.07)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Schmerz/Druckgefühl (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.70 (-2.44, -0.96)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.45 (-0.64, -0.25)</b>	beträchtlich
VAS Verlust des Geruchsinns Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1.5$ Punkte)	<b>OR: 0.40 (0.26, 0.62)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.56 (0.40, 0.75)</b> <b>ARR: -0.20 (-0.29, -0.10)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
VAS Verlust des Geruchsinns (Veränderung von Baseline)	<b>MD: -1.44 (-2.06, -0.81)</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Hedges' g: -0.45 (-0.65, -0.25)</b>	erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>UPSIT</b>		
Veränderung von Baseline	MD: 2.40 (-1.96, 6.77) p=0.278 Hedges' g: 0.21 (-0.17, 0.59)	-
<b>SNOT-22</b>		
Responder (MID: $\geq 8.9$ Punkte)	<b>OR: 0.41 (0.27, 0.62)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.73 (0.62, 0.86)</b> <b>ARR: -0.20 (-0.29, -0.10)</b> <b>p&lt;0.001</b>	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 16.5$ Punkte)	<b>OR: 0.35 (0.23, 0.54)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.66 (0.54, 0.79)</b> <b>ARR: -0.24 (-0.33, -0.13)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
<b>Nasenpolypenoperation und SCS</b>		
Zeit bis zur ersten OP oder SCS-Therapie	HR: 0.71 (0.50, 1.00) p=0.05	-
Zeit bis zur ersten OP	<b>HR: 0.43 (0.25, 0.76)</b> <b>p=0.003</b>	erheblich
OP - Jahresrate	<b>RR: 0.43 (0.26, 0.73)</b> <b>p=0.002</b>	erheblich
Patienten mit $\geq 1$ SCS-Therapie	<b>OR: 0.58 (0.36, 0.92)</b> <b>p=0.020</b> <b>RR: 0.69 (0.50, 0.95)</b> <b>ARR: -0.12 (-0.21, -0.02)</b> <b>p=0.014</b>	gering
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie	<b>HR: 0.69 (0.48, 0.98)</b> <b>p=0.039</b>	gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Reduktion von Antibiotika</b>		
Patienten mit $\geq 1$ Therapie	OR 0.69 (0.47, 1.03) p=0.068 RR: 0.82 (0.65, 1.02) ARR: -0.09 (-0.19, 0.01) p=0.074	-
<b>Asthma Exazerbationen [1]</b>		
Patienten mit $\geq 1$ Ereignis	OR: 0.48 (0.17, 1.38) p=0.172 RR: 0.58 (0.18, 1.58) ARR: -0.03 (-0.09, 0.03) p=0.322	-
<b>ACQ-5 [1]</b>		
Responder (MID: $\geq 0.5$ Punkte)	<b>OR: 0.41 (0.24, 0.70)</b> <b>p=0.001</b> <b>RR: 0.63 (0.46, 0.83)</b> <b>ARR: -0.21 (-0.32, -0.08)</b> <b>p&lt;0.001</b>	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 0.9$ Punkte)	<b>OR: 0.49 (0.28, 0.85)</b> <b>p=0.011</b> <b>RR: 0.64 (0.46, 0.90)</b> <b>ARR: -0.17 (-0.28, -0.04)</b> <b>p=0.005</b>	-
<b>Lebensqualität</b>		
<b>SF-36</b>		
PCS Responder (MID: $\geq 5$ Punkte)	<b>OR: 0.26 (0.16, 0.41)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.47 (0.33, 0.61)</b> <b>ARR: -0.28 (-0.37, -0.19)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
MCS Responder (MID: $\geq 5$ Punkte)	<b>OR: 0.54 (0.34, 0.86)</b> <b>p=0.009</b> <b>RR: 0.69 (0.50, 0.95)</b> <b>ARR: -0.12 (-0.21, -0.02)</b> <b>p=0.011</b>	gering
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 9.4$ Punkte)	<b>OR: 0.25 (0.14, 0.42)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.41 (0.27, 0.59)</b> <b>ARR: -0.23 (-0.32, -0.14)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 9.6$ Punkte)	<b>OR: 0.33 (0.19, 0.59)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.47 (0.30, 0.72)</b> <b>ARR: -0.15 (-0.23, -0.06)</b> <b>p&lt;0.001</b>	-
<b>WPAI</b>		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: -3.18 (-7.16, 0.81) p=0.118 Hedges' g: -0.21 (-0.46, 0.05)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -3.21 (-8.86, 2.43) p=0.264 Hedges' g: -0.15 (-0.41, 0.11)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -5.80 (-12.25, 0.64) p=0.078 Hedges' g: -0.23 (-0.49, 0.03)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	<b>MD: -7.80 (-12.67, -2.93)</b> <b>p=0.002</b> <b>Hedges' g: -0.33 (-0.54, -0.12)</b>	gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)</b>		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 0.90 (0.52, 1.55) RR: 0.98 (0.89, 1.08) ARR: -0.02 (-0.09, 0.06) p=0.696	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.89 (0.36, 2.19) RR: 0.90 (0.38, 2.04) ARR: -0.01 (-0.06, 0.04) p=0.838	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 0.98 (0.18, 5.31) RR: 0.98 (0.22, 4.33) ARR: 0.00 (-0.03, 0.03) p>0.999	-
<p>[1] Analyse bei Patienten mit Asthma zu Baseline (n Kontrolle = 149, n Mepolizumab = 140)  ACQ-5: Asthma Control Questionnaire – 5; ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; MID: Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied); OP: Operation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität); SCS: Systemische Kortikosteroide; Short Form 36; SNOT-22: Sino-Nasal Outcomes Test-22; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung); VAS: Visuelle Analogskala; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</p>		

**Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, wird im Vergleich zur ZVT anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA) auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in der Kategorie Morbidität gezeigt.

Die EGPA ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung und gekennzeichnet durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebeeosinophilie mit Organbeteiligung und Vaskulitis der kleinen Gefäße. Aufgrund des systemischen Charakters der EGPA können fast alle Organe betroffen sein. Die Erkrankung ist durch häufige Schübe gekennzeichnet, die zu fortschreitenden irreversiblen Organschäden und schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen führen und erhebliche Auswirkungen auf das alltägliche Leben der betroffenen Patienten mit sich bringen können.

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der EGPA sind trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, sind teilweise nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein unverträgliches Sicherheitsprofil auf.

Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Mepolizumab auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden, darunter die signifikante Erhöhung des Anteils an Patienten in Remission sowie die Steigerung der kumulierten Dauer der Remission, welche wie von der Europäischen Liga gegen Rheuma (European League Against Rheumatism, EULAR) empfohlen, über eine inaktive Erkrankung (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] =0) und Reduzierung der täglichen Kortikosteroiddosis  $\leq 7.5$  mg definiert wurde. Mit Mepolizumab konnte sogar eine noch striktere Definition der Remission (BVAS =0 und tägliche Kortikosteroiddosis  $\leq 4$  mg) erreicht werden. Auch konnte bei signifikant mehr Patienten eine früh erreichte Remission (bis Woche 24) bis zum Ende des Behandlungszeitraums aufrechterhalten werden. Hervorzuheben ist, dass bei Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und die Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv signifikant verlängert, die Jahresrate an EGPA-Rezidiven signifikant gesenkt und gleichzeitig die OCS-Dosis signifikant reduziert werden konnte. 18% der Patienten konnten unter Mepolizumab in den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode sogar vollständig ohne OCS behandelt werden, während das in der Kontrollgruppe nur bei 3% der Patienten möglich war.

Weiterhin zeigte sich im SNOT-22, dass ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Mepolizumab (38% vs. 21%) eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome der chronischen Rhinosinusitis erreichen konnte. Auch die Symptome „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“, „Post-nasaler Drip“ und „Laufende Nase“ konnten unter Mepolizumab signifikant verbessert werden. Das von Mepolizumab bekannte sehr gute Sicherheitsprofil wurde erneut bestätigt und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten.

Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA). In die 52-wöchige Studie MEA115921 (MIRRA) wurden 136 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu einer Standardtherapie entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. Die Standardtherapie bestand in beiden Behandlungsarmen aus einer Basistherapie mit OCS und gegebenenfalls Immunsuppressiva. Eine Reduktion der OCS-Dosis erfolgte erst mit Beginn einer verringerten Krankheitsaktivität. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht die kumulierte Dauer der klinischen Remission bei Patienten mit schubförmig-remittierender oder refraktärer EGPA verlängert werden kann. Außerdem sollte die Beständigkeit der Remission geprüft werden.

Um den Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population ab 6 Jahren Rechnung zu tragen, ist es gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines Evidenztransfers zu übertragen, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Ähnlichkeit des Wirkmechanismus
- Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes
- Ähnlichkeit der Wirksamkeit und Sicherheit

In der Gesamtschau der Evidenz können diese Bedingungen für Mepolizumab als erfüllt angesehen werden, weshalb Mepolizumab am 12.11.2021 als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA zugelassen wurde. Nach Auffassung von GSK kann die Studie MEA115921 deshalb für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation ab 6 Jahren herangezogen werden.

Die Studie MEA115921 untersuchte patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$ ) zugunsten von Mepolizumab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC:

#### Morbidität

- Remission
- Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und ersten schweren EGPA-Rezidiv, Jahresrate EGPA-Rezidiv

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)
- Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6)
- Sino-Nasal Outcomes Test-22 (SNOT-22)
- Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

Lebensqualität

- SF-36 Mental Component Summary (MCS, Schwellenwert 9.6 nach IQWiG 15% Vorschlag)

Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich 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 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 15% der Patienten eine Verbesserung der psychischen Dimension der Lebensqualität (MCS) ein, in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 4% der Patienten (RR (95% KI): 0.30 (0.07, 0.98)).

Weitere Details zur Größe der beobachteten Effekte und zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der unten abgebildeten Tabelle 1-8 dargestellt.

Tabelle 1-8: EGPA – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie

<b>MEA115921 (MIRRA) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
<b>Morbidität</b>		
<b>Remission</b>		
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag)	<b>OR: 0.17 (0.08, 0.37) p&lt;0.001</b>	erheblich
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤7.5 mg/Tag)	<b>OR: 0.19 (0.10, 0.39) p&lt;0.001</b>	erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	<b>OR: 0.06 (0.01, 0.28)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.09 (0.01, 0.34)</b> <b>ARR: -0.29 (-0.42, -0.18)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	<b>OR: 0.14 (0.05, 0.39)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.25 (0.07, 0.52)</b> <b>ARR: -0.31 (-0.45, -0.15)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	<b>OR: 0.05 (0.01, 0.44)</b> <b>p=0.007</b> <b>RR: 0.08 (0.00, 0.46)</b> <b>ARR: -0.18 (-0.29, -0.07)</b> <b>p=0.001</b>	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	<b>OR: 0.09 (0.02, 0.43)</b> <b>p=0.003</b> <b>RR: 0.13 (0.01, 0.48)</b> <b>ARR: -0.21 (-0.33, -0.09)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) zu Woche 52	<b>OR: 0.10 (0.03, 0.37)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.14 (0.02, 0.43)</b> <b>ARR: -0.26 (-0.39, -0.14)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 52	<b>OR: 0.27 (0.11, 0.65)</b> <b>p=0.004</b> <b>RR: 0.38 (0.17, 0.76)</b> <b>ARR: -0.24 (-0.38, -0.07)</b> <b>p=0.003</b>	erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	<b>HR: 0.322 (0.206, 0.502)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv	<b>HR: 0.505 (0.262, 0.976)</b> <b>p=0.042</b>	gering
EGPA-Rezidiv - Jahresrate	<b>RR: 0.50 (0.36, 0.70)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
schweres EGPA-Rezidiv - Jahresrate	RR: 0.56 (0.28, 1.14) p=0.109	-
<b>BVA Score</b>		
Kumulierte Dauer mit BVAS=0	OR: 0.27 (0.13, 0.55) p<0.001	erheblich
BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52	OR: 0.68 (0.32, 1.45) p=0.317 RR: 0.75 (0.46, 1.19) ARR: -0.10 (-0.26, 0.06) p=0.284	-
BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie bis zum Studienende	OR: 0.43 (0.18, 1.03) p=0.059 RR: 0.50 (0.23, 0.99) ARR: -0.15 (-0.29, 0.00) p=0.062	-
<b>Reduktion der oralen Kortikosteroide</b>		
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	<b>OR: 0.08 (0.01, 0.45)</b> <b>p=0.004</b> <b>RR: 0.17 (0.02, 0.68)</b> <b>ARR: -0.15 (-0.26, -0.05)</b> <b>p=0.009</b>	erheblich
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤4 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	<b>OR: 0.08 (0.03, 0.25)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>RR: 0.17 (0.04, 0.40)</b> <b>ARR: -0.35 (-0.49, -0.21)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 7.5$ mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	<b>OR: 0.31 (0.15, 0.66)</b> <b>p=0.002</b> <b>RR: 0.55 (0.33, 0.87)</b> <b>ARR: -0.25 (-0.41, -0.07)</b> <b>p=0.005</b>	erheblich
<b>ACQ-6</b>		
Responder – Woche 20-24	<b>OR: 0.38 (0.16, 0.93)</b> <b>p=0.034</b> RR: 0.69 (0.40, 1.11) ARR: -0.13 (-0.29, 0.03) p=0.153	-
Responder (MID: $\leq -0.5$ )	OR: 0.60 (0.24, 1.50) p=0.275 RR: 0.82 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.19, 0.10) p=0.683	-
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\leq -0.9$ )	OR: 0.28 (0.06, 1.26) p=0.098 RR: -0.06 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.17, 0.05) p=0.398	-
<b>SNOT-22</b>		
Responder (MID: $\geq 8.9$ Punkte)	<b>OR: 0.36 (0.15, 0.84)</b> <b>p=0.019</b> <b>RR: 0.54 (0.29, 0.96)</b> <b>ARR: -0.18 (-0.33, -0.02)</b> <b>p=0.038</b>	gering
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 16.5$ Punkte)	<b>OR: 0.30 (0.10, 0.88)</b> <b>p=0.028</b> <b>RR: 0.41 (0.14, 0.95)</b> <b>ARR: -0.15 (-0.28, -0.02)</b> <b>p=0.041</b>	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik</b>		
Verstopfte Nase	OR: 0.73 (0.35, 1.52) p=0.403	-
Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht	OR: 0.54 (0.25, 1.16) p=0.115	-
Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns	<b>OR: 0.42 (0.20, 0.89)</b> <b>p=0.023</b>	beträchtlich
Post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)	<b>OR: 0.31 (0.15, 0.67)</b> <b>p=0.003</b>	erheblich
Laufende Nase	<b>OR: 0.42 (0.19, 0.89)</b> <b>p=0.023</b>	beträchtlich
<b>Lebensqualität</b>		
<b>SF-36</b>		
Responder (Physical Component Summary, MID: $\geq 5$ Punkte)	OR: 0.97 (0.42, 2.24) p=0.936 RR: 0.93 (0.49, 1.67) ARR: -0.02 (-0.17, 0.13) p=0.846	-
Responder (Mental Component Summary, MID: $\geq 5$ Punkte)	OR: 1.84 (0.68, 4.98) p=0.227 RR: 1.34 (0.65, 3.19) ARR: 0.06 (-0.08, 0.20) p=0.514	-
Responder (Physical Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 9.4$ Punkte)	OR: 1.29 (0.43, 3.87) p=0.646 RR: 1.11 (0.43, 3.19) ARR: 0.01 (-0.11, 0.13) p>0.999	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Responder (Mental Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 9.6$ Punkte)	<b>OR: 0.19 (0.04, 0.94)</b> <b>p=0.042</b> <b>RR: 0.30 (0.07, 0.98)</b> <b>ARR: -0.11 (-0.22, -0.01)</b> <b>p=0.045</b>	-
<b>Hospitalisierung</b>		
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation)	OR: 0.88 (0.32, 2.47) p=0.813 Unadjustierter OR: 0.84 (0.27, 2.56) RR: 0.87 (0.35, 2.02) ARR: -0.02 (-0.18, 0.12) p=0.804	-
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation, nur deutsche Patienten)	OR: 0.42 (0.02, 9.40) p=0.585 Unadjustierter OR: 0.53 (0.01, 14.52) RR: 0.60 (0.02, 5.63) ARR: -0.13 (-0.67, 0.46) p=1.000	-
<b>WPAI</b>		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 2.35 (-6.75, 11.44) p=0.608 Hedge's g: 0.12 (-0.35, 0.59)	-
Beeinträchtigungen im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -1.57 (-10.56, 7.43) p=0.728 Hedge's g: -0.09 (-0.61, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit	MD: -1.92 (-12.67, 8.83) p=0.722 Hedge's g: -0.09 (-0.62, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	MD: 5.74 (-1.34, 12.81) p=0.111 Hedge's g: 0.29 (-0.07, 0.65)	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)</b>		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 2.06 (0.28, 23.43) RR: 1.03 (0.94, 1.14) ARR: 0.03 (-0.05, 0.12) p=0.680	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.54 (0.21, 1.34) RR: 0.61 (0.29, 1.19) ARR: -0.10 (-0.25, 0.04) p=0.209	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 2.03 (0.10, 121.54) RR: 2.00 (0.18, 54.34) ARR: 0.01 (-0.06, 0.09) p>0.999	-
ACQ-6: Asthma Control Questionnaire-6; ARR: Absolute Risikoreduktion; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MD: Mittelwertsdifferenz; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SNOT-22: Sino-Nasal Outcomes Test-22		

**Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, wird im Vergleich zur ZVT anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt.

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. Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf sind je nach den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich und können schnell auftretende, lebensbedrohliche kardiovaskuläre oder neurologische Komplikationen umfassen. Das HES verläuft typischerweise in wiederholten Schüben, die sich mit Phasen einer kontrollierten Erkrankung abwechseln, kann jedoch auch in Form einer anhaltenden chronischen Erkrankung auftreten.

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie des HES sind trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, sind nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein unverträgliches Sicherheitsprofil auf, wodurch Bedarf für neue und gezielte Therapien besteht.

Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche zum Teil erhebliche positive Effekte von Mepolizumab auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden, 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 spiegelt sich ebenfalls in einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs sowie einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Patienten unter Mepolizumab verspürten eine Abnahme in der für sie als belastend wahrgenommenen Symptome und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patienten in der Kontrollgruppe. Das von Mepolizumab bekannte sehr gute Sicherheitsprofil wurde erneut bestätigt. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten.

Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie 200622. In die 32-wöchige Studie 200622 wurden 108 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu einer Standardtherapie entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. Die Standardtherapie umfasste in beiden Behandlungsarmen OCS und immunsuppressive oder zytotoxische Therapie und entsprach damit der gängigen klinischen Praxis bei der Behandlung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines HES. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass die HES Symptome durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht kontrolliert werden können (Vermeidung von HES-Schüben).

Die Studie 200622 untersuchte patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$ ) zugunsten von Mepolizumab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC:

Morbidität

- HES-Schübe (Anteil der Patienten mit Schüben und Zeit bis zum ersten Schub)
- HES-Daily Symptoms (HES-DS)
  - Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
  - Bauchschmerzen oder Blähungen
  - Atemsymptome

Lebensqualität

- SF-36 körperlicher Summenscore (Physical Component Summary PCS) - Schwellenwert 9.4 nach IQWiG 15% Vorschlag
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit

Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich 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)).

Im Vergleich zu Placebo + SoC zeigten sich in der Studie 200622 signifikante Nachteile für Mepolizumab + SoC bezüglich der schwerwiegenden Infektionen. So traten im Mepolizumab-Gruppe 7 schwerwiegende Infektionen auf (13%), in der Kontrollgruppe keine. Zu diesen Infektionen zählten septischer Schock, Bronchitis, infektiöse Bursitis, Divertikulitis, Erysipel, Leberabszess und Zahninfektion. In den Meldungen über die 7 schwerwiegenden Infektionen in der Mepolizumab-Gruppe wurden keine Muster in Bezug auf den anatomischen Ort der Infektion oder die Art der Infektion beobachtet. Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Bei 5 der 7

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten wurden existierende Konditionen oder Vorkommnisse während der Studie festgestellt, die wahrscheinlich zur Entwicklung der Infektionen beigetragen haben:

- ein Patient mit septischem Schock hatte im Vorfeld einen schweren HES-Schub, der schließlich zur Hospitalisierung und zum Tod führte,
- ein Patient mit Divertikulitis hatte eine Vorgeschichte von Divertikulose,
- ein Patient mit Leberabszess hatte eine Vorgeschichte einer Duodenopankreatektomie/Kausch-Whipple-Operation,
- ein Patient mit Erysipel und ein Patient mit Bursitis war gestürzt mit Verletzungen, die die jeweilige Infektion zur Folge hatten.

Die zwei übrigen Patienten mit schwerwiegenden Infektionen (Bronchitis und Zahninfektion) haben sich in einem erwartbaren Zeitrahmen erholt. Mit Ausnahme des Patienten, der in Folge eines schweren HES-Schubs im Vorfeld an einem septischen Schock verstorben war, konnte die Behandlung mit Mepolizumab bei allen betroffenen Patienten fortgesetzt werden. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten UEs von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Weitere Details zur Größe der beobachteten Effekte und zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der unten abgebildeten Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: HES – Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab vs. Standardtherapie

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle in der Kontrollgruppe und ein Todesfall in der Interventionsgruppe auf)	-
<b>Morbidität</b>		
<b>HES-Schub</b>		
Anteil der Patienten mit einem HES-Schub	<b>OR: 0.28 (0.12, 0.64) p=0.003 RR: 0.50 (0.28, 0.85) ARR: -0.28 (-0.45, -0.08) p=0.006</b>	beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anteil der Patienten mit einem klinisch manifestierten HES-Schub [1]	<b>OR: 0.34 (0.15, 0.80)</b> <b>p=0.013</b> <b>RR: 0.52 (0.28, 0.94)</b> <b>ARR: -0.22 (-0.40, -0.03)</b> <b>p=0.006</b>	gering
Zeit bis zum ersten HES-Schub	<b>HR: 0.34 (0.18, 0.67)</b> <b>p=0.002</b>	erheblich
Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (Def. a) [1]	<b>HR: 0.38 (0.18, 0.77)</b> <b>p=0.008</b>	erheblich
Jahresrate (alle Schübe)	<b>RR: 0.34 (0.19, 0.63)</b> <b>p&lt;0.001</b>	erheblich
<b>BFI</b>		
Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um $\geq 1.5$ )	OR: 0.48 (0.17, 1.32) p=0.152 RR: 0.59 (0.28, 1.16) ARR: -0.13 (-0.29, 0.04) p=0.182	-
BFI Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	MD: -0.64 (-1.44, 0.17) P=0.118 Hedges' g: -0.37 (-0.83, 0.10)	-
Item 3 Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um $\geq 1.5$ )	OR: 0.54 (0.21, 1.39) p=0.200 RR: 0.61 (0.30, 1.17) ARR: -0.13 (-0.30, 0.04) p=0.192	-
BFI Item 3 (Veränderung von Baseline)	MD: -0.75 (-1.55, 0.06) P=0.068 Hedges' g: -0.37 (-0.77, 0.03)	-
<b>HES-DS</b>		
Muskel-/Gelenkschmerzen	MD: -0.76 (-1.52, 0.01) p=0.052 Hedges' g: -0.40 (-0.80, 0.00)	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	MD: <b>-0.78 (-1.47, -0.09)</b> p= <b>0.026</b> Hedges' g: <b>-0.46 (-0.86, -0.05)</b>	gering
Bauchschmerzen oder Blähungen	MD: <b>-0.70 (-1.39, 0.00)</b> p= <b>0.049</b> Hedges' g: <b>-0.40 (-0.81, 0.00)</b>	gering
Atemsymptome	MD: <b>-0.91 (-1.68, -0.13)</b> p= <b>0.022</b> Hedges' g: <b>-0.47 (-0.88, -0.07)</b>	gering
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	MD: -0.75 (-1.53, 0.03) p=0.059 Hedges' g: -0.39 (-0.79, 0.01)	-
Hautsymptome	MD: -0.25 (-1.04, 0.53) p=0.522 Hedges' g: -0.13 (-0.53, 0.27)	-
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um $\geq 1.5$ )	OR: 0.60 (0.24, 1.51) p=0.279 RR: 0.68 (0.36, 1.17) ARR: -0.13 (-0.31, 0.05) p=0.224	-
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Veränderung von Baseline	MD: -0.69 (-1.41, 0.03) p=0.062 Hedges' g: -0.38 (-0.78, 0.02)	-
<b>Therapieansprechen</b>		
Anteil Patienten mit einer Verbesserung (Responseschwelle nach IQWiG (15%): $\geq 1$ Kategorie)	OR: 0.63 (0.29, 1.38) p=0.251 RR: 0.79 (0.50, 1.20) ARR: -0.11 (-0.30, 0.08) p=0.335	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Gesamtansprechen auf die Therapie	Durch den Arzt beurteilt: OR: 0.55 (0.28, 1.09) p=0.085 Durch den Patienten beurteilt: OR: 0.56 (0.28, 1.11) p=0.097	-
<b>Schweregrad der Symptome</b>		
Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)	OR: 0.89 (0.45, 1.75) p=0.737	-
<b>modifizierter MSAS-SF</b>		
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore)	MD: -0.16 (-0.36, 0.03) p=0.104 Hedges' g: -0.36 (-0.79, 0.08)	-
modifizierter MSAS-SF Responder (Gesamtscore) (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um $\geq 0.6$ )	OR: 0.65 (0.23, 1.85) p=0.420 RR: 0.75 (0.31, 1.66) ARR: -0.06 (-0.21, 0.10) p=0.628	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index)	MD: -0.18 (-0.44, 0.08) p=0.166 Hedges' g: -0.31 (-0.74, 0.13)	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.20 (-0.41, 0.01) p=0.057 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.02)	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.10 (-0.43, 0.24) p=0.570 Hedges' g: -0.12 (-0.56, 0.31)	-
<b>PROMIS</b>		
Körperliche Funktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um $\geq 0.6$ )	OR: 0.87 (0.32, 2.38) p=0.792 RR: 1.00 (0.49, 2.02) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Körperliche Funktion (Veränderung von Baseline)	MD: 0.15 (-0.13, 0.44) P=0.287 Hedges' g: 0.23 (-0.20, 0.67)	-
Schlaf Score Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1)	OR: 0.73 (0.24, 2.19) p=0.569 RR: 1.00 (0.42, 2.39) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-
Schlaf Score (Veränderung von Baseline)	MD: -0.30 (-0.62, 0.01) P=0.058 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.01)	-
<b>Lebensqualität</b>		
<b>SF-36</b>		
PCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.79 (0.33, 1.87) p=0.592 RR: 0.87 (0.52, 1.43) ARR: -0.06 (-0.24, 0.13) p=0.694	-
MCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.50 (0.20, 1.22) p=0.127 RR: 0.68 (0.38, 1.11) ARR: -0.15 (-0.33, 0.04) p=0.167	-
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.4 Punkte)	<b>OR: 0.10 (0.02, 0.44)</b> <b>p=0.002</b> <b>RR: 0.25 (0.07, 0.69)</b> <b>ARR: -0.22 (-0.37, -0.08)</b> <b>p=0.005</b>	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.6 Punkte)	OR: 0.32 (0.10, 1.09) p=0.069 RR: 0.43 (0.13, 1.03) ARR: -0.15 (-0.30, 0.00) p=0.081	-
<b>WPAI</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 7.67 (-10.71, 26.05) p=0.399 Hedges' g: 0.28 (-0.37, 0.92)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -7.86 (-21.56, 5.85) p=0.251 Hedges' g: -0.41 (-1.09, 0.28)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -7.51 (-26.90, 11.89) p=0.438 Hedges' g: -0.25 (-0.90, 0.39)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	<b>MD: -16.59 (-26.39, 6.80)</b> <b>p=0.001</b> <b>Hedges' g: -0.74 (-1.18, -0.29)</b>	beträchtlich
<b>Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)</b>		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1.19 (0.32, 4.63) RR: 1.02 (0.87, 1.20) ARR: 0.02 (-0.11, 0.15) p>0.999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 1.15 (0.36, 3.76) RR: 1.13 (0.45, 3.22) ARR: 0.02 (-0.13, 0.16) p>0.999	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 1.00 (0.01, 79.96) RR: 1.00 (0.03, 33.34) ARR: 0.00 (-0.09, 0.09) p>0.999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<b>Schwerwiegende Infektionen [2]</b> <b>OR: ∞ (2.02, ∞)</b> <b>RR: ∞ (1.66, ∞)</b> <b>ARR: 0.13 (0.05, 0.25)</b> <b>p=0.013</b>	- [2]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<p>[1] Schub nach Definition a): eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Anhebung der Erhaltungs-OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage</li> <li>• Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie</li> </ul> <p>[2] Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten unerwünschten Ereignissen (UEs) von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; WPAI: Work and Productivity Impairment</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	ja
B	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	ja
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

#### **Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, stellt Mepolizumab eine neue Therapieoption dar. Mepolizumab ist dabei das erste spezifisch für die schwere CRSwNP zugelassene Biologikum, das an dem entscheidenden Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation IL-5 ansetzt.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP bildet die Studie 205687 (SYNAPSE).

Da es sich bei der Studie 205687 (SYNAPSE) um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe 1b. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Patienten mit schwerer CRSwNP sind vor allem durch den Verlust des Geruchs- und Geschmacksinns stark beeinträchtigt. Die Patienten leiden unter anhaltenden Symptomen, einschließlich nasaler Obstruktion, Sekretion und/oder postnasalem Ausfluss sowie Schmerzen oder Druck im Gesichtsbereich. Eine Heilung ist nicht möglich und ein bedeutender Anteil der Patienten bleibt schlecht kontrolliert und bedarf wiederholter chirurgischer Eingriffe sowie kurzzeitiger SCS-Gaben. Nasenpolypenoperationen sind stark invasive Eingriffe, die schwere Komplikationen nach sich ziehen können und wiederholte SCS-Gaben sollten aufgrund von schweren Nebenwirkungen stets vermieden werden.

Die Patienten in der Studie 205687 (SYNAPSE) profitierten vor allem durch eine Reduktion der Symptomlast. Alle erhobenen Symptome der CRSwNP konnten signifikant reduziert werden, darunter auch die relevante Verbesserung des Nasenpolypenscores, der nasalen Obstruktion und des Geruchssinns, die Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum, des Schmerz/ Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie die Reduktion der Notwendigkeit von Nasenpolypenoperationen.

Die umfassende Verbesserung der Symptomatik spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Die Lebensqualität ist bei Patienten mit schwerer CRSwNP stark beeinträchtigt. CRS geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, der Schlafqualität und der Produktivität einher. Bei jahre- bzw. jahrzehntelangen Verläufen bedeutet dies eine erhebliche Beeinträchtigung. Die Ergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigten patientenrelevante, signifikant positive Effekte auf Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie den SF-36 sowie auf die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit (WPAI). Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und etablierte SNOT-22 zeigt eine signifikante Reduktion der Symptome und eine damit verbundene signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Diese verbesserte Lebensqualität betraf nicht nur den physischen Bereich (PCS), sondern gerade auch den mentalen Bereich (MCS). Durch die Reduktion der Symptomlast konnte außerdem der mit erheblichen Nebenwirkungen verbundene Einsatz von SCS reduziert werden, was bei einer chronischen Erkrankung wie der CRSwNP von großer Bedeutung ist.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Gleichzeitig zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale und es konnte keine erhöhte Nebenwirkungslast festgestellt werden. Zusammenfassend verbessert eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab die Gesundheit der Patienten, die durch die CRSwNP teilweise stark beeinträchtigt ist, enorm. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades, mit niedrigem Verzerrungspotenzial, beruht. Die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen die Ergebnisse und liefern kein Hinweis auf relevante Effektmodifikationen.

Auf Basis der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau für die Anwendung von Mepolizumab bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

Mepolizumab ist somit das erste zugelassene Biologikum im Anwendungsgebiet, das im Gegensatz zu den bereits zur Verfügung stehenden Biologika an dem entscheidenden Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation IL-5 ansetzt und dadurch eine äußerst wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, darstellt.

**Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

Für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig-remittierender oder refraktärer EGPA stellt Mepolizumab einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die für diese Krankheit zugelassen ist. Mepolizumab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit EGPA untersucht.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig-remittierender oder refraktärer EGPA bildet die Studie MEA115921 (MIRRA).

Da es sich bei der Studie MEA115921 (MIRRA) um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe 1b. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Patienten mit EGPA sind vor allem durch den schubförmig-remittierenden Verlauf sowie zahlreichen Erscheinungsformen der Erkrankung, wie Asthma, nasale Symptome, kardiale oder gastrointestinale Beteiligungen, beeinträchtigt. Die Schübe werden üblicherweise mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt, welche wiederum mit einer hohen Toxizität assoziiert sind und daher stets vermieden werden sollten. Die Symptome der EGPA haben zudem einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Die Patienten in der Studie MEA115921 (MIRRA) profitierten vor allem von einer Verbesserung der Morbidität. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab ermöglichte es signifikant mehr Patienten einen inaktiven Krankheitsstatus (BVAS=0) zu erreichen, die OCS-Dosis zu reduzieren und die EGPA-Rezidiv-Jahresrate zu halbieren. Weiterhin zeigten sich relevante positive Effekte auf sinunasale Symptome. Die deutlich reduzierte Morbidität resultierte auch in positiven Effekten auf die Lebensqualität der Patienten.

Gleichzeitig erhöhte die zusätzliche Gabe von Mepolizumab zur Standardtherapie die Nebenwirkungslast nicht und es zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Auch im LAP (long term access program), welches aus dem CUP (compassionate use program) 201607 und der Studie MEA116841 bestand und Patienten nach Beendigung der Studie MEA115921 (MIRRA) den fortgesetzten Zugang zu Mepolizumab ermöglichte, zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Zusammenfassend verbessert eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab den Gesundheitszustand der Patienten, der durch EGPA teilweise stark beeinträchtigt ist, enorm.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades, mit niedrigem Verzerrungspotenzial, beruht. Die Robustheit signifikanter Ergebnisse der Morbidität konnte auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auf Basis der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau für die Anwendung von Mepolizumab bei Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig-remittierender oder refraktärer EGPA ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

**Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Für erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, stellt Mepolizumab einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die für diese Krankheit zugelassen ist. Mepolizumab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit HES untersucht.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache bildet die Studie 200622.

Da es sich bei der Studie 200622 um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe 1b. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Patienten mit HES sind vor allem durch den schubförmigen Verlauf sowie zahlreichen Symptomen der Erkrankung beeinträchtigt. Im Median berichten betroffene Patienten von 12 Symptomen, zu denen unter anderem Fatigue, Juckreiz, Dyspnoe, Husten oder Muskelschmerzen gehören. Die Mehrheit der Patienten gibt an, dass die Symptome der Erkrankung sie in ihrem sozialen, kognitiven, emotionalen und/oder körperlichen Wohlbefinden beeinträchtigen, was sich wiederum auf die Aktivitäten des täglichen Lebens auswirkt.

Die Patienten in der Studie 200622 profitierten vor allem von einer Verbesserung der Morbidität sowie einer gesteigerten Lebensqualität. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab führte zu einer signifikanten Reduktion von HES-Schüben sowie einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Schub. Auch die Symptomlast, gemessen mittels HES-DS, konnte signifikant verbessert werden. Die deutlich reduzierte Morbidität resultierte auch in positiven Effekten auf die Lebensqualität der Patienten sowie einer signifikanten Verbesserung der Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit (WPAI).

Gleichzeitig zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale und es konnte keine erhöhte Nebenwirkungslast festgestellt werden. Zusammenfassend verbessert eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab den Gesundheitszustand der Patienten, der durch HES teilweise stark beeinträchtigt ist, enorm.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades, mit niedrigem Verzerrungspotenzial, beruht. Die Robustheit signifikanter Ergebnisse der Morbidität konnte auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

Auf Basis der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau für die Anwendung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Gemäß Fachinformation ist Mepolizumab indiziert als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

CRSwNP ist typischerweise durch eine eosinophile Inflammation gekennzeichnet, ausgelöst durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Gewebe oder im Blutkreislauf. IL-5 nimmt eine Schlüsselrolle bei der Infiltration von Eosinophilen und der damit verbundenen Gewebeentzündung und -schädigung ein und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der schwereren klinischen Symptome.

Patienten mit schwerer CRSwNP leiden unter einer bilateralen CRSwNP mit einem Nasenpolypenscore von mindestens 4 oder 8 Punkten und anhaltenden Symptomen ( $\geq 12$  Wochen), einschließlich Geruchs- und/oder Geschmacksverlust, nasaler Obstruktion, Sekretion und/oder postnasalem Ausfluss sowie Schmerzen oder Druck im Gesicht. Die Erkrankung geht zudem mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, der Schlafqualität und der Produktivität einher.

Innerhalb des Anwendungsgebiets „A“ bestehen keine weiteren Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Die relevante Zielpopulation ist die Population entsprechend der Indikationserweiterung.

### **Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

Gemäß Fachinformation ist Mepolizumab indiziert als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die EGPA ist gekennzeichnet durch Asthma, Eosinophilie und granulomatöse Entzündung mit Anzeichen einer Vaskulitis, die mehrere extrapulmonale Organe betrifft. Mehrere Definitionen und/oder Klassifizierungssysteme wurden entwickelt, dennoch existieren keine spezifischen Diagnosekriterien der EGPA. Die Klassifizierungskriterien wurden daher für die Zwecke der diesem Dossier zugrundeliegenden Studie MEA115921 modifiziert, um sicherzustellen, dass die rekrutierten Probanden eine EGPA-Diagnose erhalten, die die wichtigsten Manifestationen dieser Erkrankung umfasst, d. h. Asthma plus Eosinophilie ( $<1 \times 10^9/L$  und/oder  $>10\%$  an Leukozyten) plus mindestens 2 der folgenden EGPA-Nachweise: Biopsie, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunasale Anomalien, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, ertastbare Purpura, ANCA positiv.

Das klinische Erscheinungsbild der EGPA ist sehr unterschiedlich und kann potenziell alle Organsysteme betreffen. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme sind Nase, Nervensystem, Lungen, Herz, Muskeln, Nieren, Gastrointestinaltrakt oder Haut. Die Erkrankung geht somit mit einer starken Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität einher.

Innerhalb des Anwendungsgebiets „B“ bestehen keine weiteren Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Die relevante Zielpopulation ist die Population entsprechend der Indikationserweiterung.

**Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Gemäß Fachinformation ist Mepolizumab indiziert als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache.

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.

Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf von HES sind je nach den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich und können schnell auftretende, lebensbedrohliche kardiovaskuläre oder neurologische Komplikationen umfassen. Am häufigsten sind Manifestationen an der Haut, der Lunge, des Gastrointestinaltrakts und des Herzens. Die Erkrankung geht somit mit einer starken Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität einher.

Innerhalb des Anwendungsgebiets „C“ bestehen keine weiteren Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Die relevante Zielpopulation ist die Population entsprechend der Indikationserweiterung.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### **Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Viele der Patienten mit schwerer CRSwNP sind nicht in der Lage, eine ausreichende Krankheitskontrolle zu erreichen, und der chronische Charakter der Erkrankung führt zu erheblichen, negativen Langzeitfolgen für die Patienten. So müssen sich Patienten mit unkontrolliertem CRSwNP einer kontinuierlichen medizinischen Behandlung und/oder wiederholten Nasenpolypenoperationen unterziehen, was die Lebensqualität der Patienten verschlechtert.

Aufgrund der Chronizität der CRSwNP und der Rezidive trotz medikamentöser Therapie und operativen Eingriffen besteht der Bedarf für gezielte Therapien, die die bei der CRSwNP zugrunde liegende Inflammation beeinflussen.

Therapieziel ist es, Krankheitskontrolle zu erreichen und zu erhalten, mit minimalem Bedarf an Medikation, wenig Nebenwirkungen und wenig chirurgischen Eingriffen.

Biologika stellen eine neue therapeutische Option dar. Im Gegensatz zu den bereits für CRSwNP verfügbaren Biologika Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) und Dupilumab (Anti-IL-4/IL13-Antikörper), setzt Mepolizumab an dem entscheidenden Schlüsselenzym IL-5 an. Positiv hervorzuheben ist das einfache Dosierungsschema und die zweiwöchige Gabe von Mepolizumab im Vergleich zu den bisher verfügbaren Biologika.

Mepolizumab verringert bei Patienten im Anwendungsgebiet „A“ im Vergleich zu SoC das Risiko einer erneuten Nasenpolypenoperation und einer SCS-Gabe und verbessert gleichzeitig die stark belastenden Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheblich.

### **Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

EGPA muss als chronische Erkrankung betrachtet werden, die zu Organschädigungen bis hin zum Tod führen kann. Aufgrund des systemischen Charakters der EGPA können fast alle Organe von der Erkrankung betroffen sein. Neben allgemeinen Symptomen wie Übelkeit, Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust ist Asthma ein häufiges Merkmal der EGPA. Auch eine Beteiligung des Herzens, der Nieren und des Nervensystems wird häufig berichtet. Es muss daher eine Abwägung zwischen der Dauer und Intensität der immunsuppressiven Therapie und der Gefahr des Rezidivs mit erhöhter Mortalität und Folgekomplikationen erfolgen. Die Therapieziele sind die Erreichung einer Remission, die Verhinderung von Rezidiven, die Minimierung der Medikation und Verhinderung von Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen.

Aufgrund der Seltenheit und den spezifischen Charakteristika gibt es keinen wissenschaftlich etablierte Therapiealgorithmus. Die Therapieansätze sind hauptsächlich durch Erkenntnisse von anderen Vaskulitiden abgeleitet und zielen auf die Behandlung der Symptome statt der zugrundeliegenden Ursachen ab. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der EGPA weisen verschiedene Limitationen auf, wie eine eingeschränkte Wirksamkeit, eine hohe Rezidivrate sowie eine häufig auftretende Toxizität. Insbesondere in Anbetracht des schubförmig remittierenden oder refraktären Verlaufs der Erkrankung, werden wiederholt Glukokortikoide und Immunsuppressiva eingesetzt, die teilweise nicht zur Behandlung der EGPA zugelassen oder mit Osteoporose, Katarakt, Diabetes, schweren Infektionen und Malignitäten assoziiert sind.

Mepolizumab stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der EGPA dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die für diese Krankheit zugelassen ist. Mepolizumab führt als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Standardtherapie zu einer Verringerung der Rezidivraten, einer Verlängerung der akkumulierten Zeit in Remission, einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung der Langzeitexposition gegenüber OCS.

### **Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Bei 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. Aufgrund des heterogenen klinischen Verlaufs sind die Diagnose und das Management der Erkrankung schwierig.

Für die Behandlung des HES (ohne FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen und ein spezifischer Therapiealgorithmus existiert nicht. Die Mehrheit der Patienten ist primär auf die Erstlinien- und Erhaltungstherapie mit OCS angewiesen. Während über 80% der Patienten zunächst auf die Behandlung mit OCS ansprechen, bricht ein großer Teil die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab oder benötigt zusätzliche oder alternative immunsuppressive oder myelosuppressive Therapien. Die meisten dieser Therapien zielen dabei eher auf die Krankheitssymptome als auf erhöhte Eosinophilenspiegel ab und sind daher bei der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache des HES unwirksam.

Eines der Hauptziele der HES-Behandlung ist die Umkehrung oder Verzögerung des Fortschreitens weiterer Organschäden, die durch die übermäßige Aktivierung der Eosinophilen verursacht werden. Bei Patienten mit HES besteht ein hohes Risiko von Krankheitsschüben, was sich erheblich auf die Lebensqualität auswirkt und häufig zu einer Eskalation der OCS-Dosis führt. Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden führt bekanntermaßen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Osteoporose, Frakturen, Cushing-Syndrome, Diabetes, Hyperglykämie, Psychosen, Katarakt, Glaukom, Infektionen, gastrointestinale Blutungen oder schlechte Wundheilung. Sogar die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mepolizumab stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des HES dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die für diese Krankheit zugelassen ist. Mepolizumab hat in randomisierten, kontrollierten Studien bei HES eine Verringerung der Krankheitsschübe, eine Verbesserung der Lebensqualität und Fatigue sowie eine Verringerung der langfristigen OCS-Belastung gezeigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	11.332 – 11.337
B	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	605 (77 – 1.134)
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	250 (105 – 395)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	11.332 – 11.337
B	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 für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	605 (77 – 1.134)
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	250 (105 – 395)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	16.162,81
B	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	Jugendliche und Erwachsene $\geq 12$ Jahre: 48.488,44  Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: $\geq 40$ kg: 32.325,63 <40 kg: 16.162,81
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	48.488,44
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nuca la ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	<b>Intranasale Kortikosteroide</b>		
		<b>Budesonid</b> (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	144,40 - 199,10
		<b>Mometasonfuroat</b> (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	120,46 - 240,92
B	Nuca la ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	<b>Systemische Kortikosteroide</b>		
		<b>Methylprednisolon</b> (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Erwachsene Patienten mit Vaskulitiden	Erwachsene: 61,00 - 183,00 Kinder: 36,80 - 61,00
		<b>Prednisolon</b> (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 23,83 - 40,95 Kinder: 47,67 - 105,74
		<b>Prednison</b> (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-	Erwachsene: 26,04 - 49,60 Kinder: 52,09 - 125,25

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	
		<b>Immunsuppressiva</b>		
		<b>Azathioprin</b> (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 368,55 - 395,35 Kinder: 195,73 - 395,35
		<b>Cyclophosphamid</b> (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 586,08 - 1.152,96 Kinder: 517,89 - 1.096,52
		<b>Cyclophosphamid</b> (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 139,92 - 421,59 Kinder: 59,44 - 341,11
		<b>Leflunomid</b> (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 473,85 - 1.402,66 Kinder: keine Anwendung
		<b>Methotrexat</b> (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 201,84 - 266,28 Kinder: 176,05 - 292,37
		<b>Mycophenolat Mofetil</b> (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.511,90 Kinder: 1.262,55 - 2.511,90
		<b>Mycophenolsäure</b> (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.455,08 Kinder: keine Anwendung
		<b>Rituximab</b> (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 3.563,14 - 6.945,36 Kinder: keine Anwendung
C	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne	<b>Immunsuppressiva</b>		
		<b>Azathioprin</b> (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	254,02 - 395,35
		<b>Ciclosporin</b> (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	2.155,47 - 6.677,75

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	<b>Interferon alfa-2b</b> (IntronA 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	2.252,32 - 31.955,66
	<b>Peginterferon alfa-2a</b> (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	9.390,00 - 13.883,84
	<b>Kortikosteroide</b>		
	<b>Prednisolon</b> (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	136,95 - 513,56
	<b>Prednison</b> (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	376,97
	<b>Myelosuppressive Therapie</b>		
	<b>Hydroxycarbamid</b> (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500mg)	Erwachsene Patienten mit HES	525,68 - 1.944,07
	<b>Proteinkinaseinhibitor</b>		
<b>Imatinib</b> (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	485,19 - 1.346,78	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für vergleichbare Arzneimittel – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nuca la ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	<b>Monoklonale Antikörper</b>		
		<b>Dupilumab</b> (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	17.726,93
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Anwendungsgebiet „A“ – Chronische Rhinosinuitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von CRSwNP verschrieben werden.

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

Nucala kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Spezifische Angaben zur Dosierung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Mepolizumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit CRSwNP waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (18%) und Rückenschmerzen (7%). Systemisch allergische/ Überempfindlichkeitsreaktionen wurden von <1schla% der CRSwNP-Patienten berichtet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1.500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt

Für Mepolizumab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und in ANHANG II C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN** Standard-Angaben zur Einreichung der PSURs gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt *V.3 Summary of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

### **Anwendungsgebiet „B“ – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von EGPA verschrieben werden.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und der Verbesserung der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Mepolizumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Mepolizumab kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Spezifische Angaben zur Dosierung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Mepolizumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit EGPA waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (32%), Reaktionen an der Injektionsstelle (15%) und Rückenschmerzen (13%). Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen wurden von 4% der EGPA-Patienten berichtet.

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1.500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Mepolizumab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und in ANHANG II C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN** Standard-Angaben zur Einreichung der PSURs gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

### **Anwendungsgebiet „C“ – Hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von HES verschrieben werden.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Symptomkontrolle des Patienten, 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.

Mepolizumab kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Spezifische Angaben zur Dosierung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Mepolizumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit HES waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (13%), Harnwegsinfektionen (9%), Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber (jeweils 7%).

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1.500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Mepolizumab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und in ANHANG II C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN** Standard-Angaben zur Einreichung der PSURs gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.