

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mepolizumab (Nucala)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

### **Modul 3 C**

*Unzureichend kontrolliertes hypereosinophiles Syndrom  
(HES)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 24.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie des HES weltweit.....	22
Tabelle 3-2: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Eosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019 .....	27
Tabelle 3-3: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019 .....	28
Tabelle 3-4: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019.....	29
Tabelle 3-5: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Eosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019 .....	30
Tabelle 3-6: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019 .....	30
Tabelle 3-7: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019.....	31
Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Epidemiologie der Zielpopulation erwachsener Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019 .....	32
Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation mit HES .....	34
Tabelle 3-10: Entwicklung der GKV-Population mit HES.....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	71
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 94

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Häufige Manifestationen und Symptome des HES .....	13
Abbildung 3-2: Krankheitsverläufe des HES .....	17
Abbildung 3-3: Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation .....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
C	Celsius
CAGR	Compound Annual Growth Rate
CD	Cluster of Differentiation
CEL	Chronische eosinophile Leukämie
cm	Zentimeter
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CYP450	Cytochrom P450
DE	Deutschland
DRG	Diagnosis-Related Groups
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstabes
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FIP1L1-PDGFR $\alpha$	Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FI	Fachinformation
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSK	GlaxoSmithKline
HE	Hypereosinophilie
HES	Hypereosinophiles Syndrom

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision)
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
IgG1	Immunglobulin G1
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
INCS	Intranasal Corticosteroid (Intranasale Kortikosteroide)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK2	Januskinase 2
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
L-HES	Lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom
M2Q	In zwei verschiedenen Quartalen
mcg	Mikrogramm
mg	Milligramm
M-HES	Myeloproliferatives hypereosinophiles Syndrom
MI	Myokardinfarkt
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mmol	Millimol
n	Anzahl an Patienten
n.b.	Nicht berechenbar
NCDB	National Cancer Database

NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OCS	Orale Kortikosteroide
PCM1	Pericentriolar Material 1
PDGFR $\alpha$	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha
PDGFR $\beta$	Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WIG2	Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
$\mu$ L	Mikroliter

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab als Behandlung des hypereosinophilen Syndroms (HES) lautet gemäß G-BA:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes<sup>#</sup> (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 25. September 2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-171 statt (<sup>1</sup>G-BA, 2019). Der G-BA legte für das damalige Anwendungsgebiet „Behandlung des hypereosinophilen Syndroms (HES)“ folgende ZVT fest:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

Der G-BA führt aus, dass für die Behandlung des HES (ohne FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) keine Arzneimitteltherapien zugelassen sind. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Neben Kortikosteroiden, einer myelosuppressiven Therapie (Hydroxycarbamid) oder einem Therapieversuch mit Imatinib können ggf. andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Interferon  $\alpha$ , Cyclosporin, geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie sein (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2019 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK (<sup>2</sup>G-BA, 2019). Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 27. November 2019 an den G-BA zurückgesandt (<sup>1</sup>G-BA, 2019). Die Darstellungen der Position von GSK wurden zum Teil ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 09. Dezember 2019 an GSK gesendet (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

---

# Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers 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.

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch 25. September 2019 mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

In der zu bewertenden Indikation liegt für pegyliertes Interferon (Peginterferon) alfa Evidenz vor, dass es im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  gleich wirksam aber besser verträglich bei der Behandlung des HES ist (<sup>3</sup>Klion, 2018). Um ein ganzheitliches Bild einer Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet darzustellen, werden somit in den folgenden Abschnitten zusätzlich zu den vom G-BA beispielhaft aufgelisteten Immunsuppressiva vereinzelt auch Angaben zu Peginterferon alfa dargestellt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 09. Dezember 2019 entnommen (<sup>1</sup>G-BA, 2019).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-171. 2019 11.12.2019.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-171, Mepolizumab zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms. 2019 24.10.2019.
3. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. Hematology, ASH Education Program. 2018; 2018(1): 326-31.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung des Hypereosinophilen Syndroms (HES)**

Die Zielpopulation von Mepolizumab umfasst erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache.

Im Folgenden werden die Erkrankung und die Zielpopulation dargestellt und charakterisiert.

#### ***Überblick über die Erkrankung***

Eosinophilie ist definiert als Erhöhung der zirkulierenden Eosinophilen über  $500/\text{mm}^3$  (<sup>1</sup>Kanuru, et al., 2021). Der Terminus Hypereosinophilie wird ab einem Wert von über  $1.500/\text{mm}^3$  verwendet, wenn der Wert zweimal hintereinander innerhalb eines Monats erhöht ist (<sup>2</sup>Stella, et al., 2021). Beim Hypereosinophilen Syndrom (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 (<sup>2</sup>Stella, et al., 2021;<sup>3</sup>Orphanet, 2015).

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Mechanismen, die zu Hypereosinophilie führen (<sup>4</sup>van Balkum, et al., 2018). Das erste ist die Überproduktion von eosinophilopoetischen Zytokinen mit massiver Differenzierung und Proliferation der Eosinophilen und mit nachfolgender Migration, Adhäsion, Aktivierung und Überleben. Der zweite Mechanismus ist die massive monoklonale Vermehrung von Progenitorzellen. Durch diese anhaltende massive Vermehrung und Aktivierung kommt es zu Organschäden durch die Freisetzung ihrer toxischen Mediatoren (<sup>4</sup>van Balkum, et al., 2018).

Epidemiologische Daten zu HES sind selten und unterliegen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie verschiedener methodischer Herangehensweisen großen Spannbreiten. In Europa wird die Prävalenz des HES auf 1,5 pro 100.000 Personen geschätzt, in den USA wird von einer Prävalenz von bis zu 6,3 pro 100.000 Personen ausgegangen (siehe Abschnitte 3.2.3, 3.2.4) (<sup>5</sup>Crane, et al., 2010;<sup>6</sup>Orphanet, 2021).

### ***Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik***

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. 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 (<sup>7</sup>Kahn, et al., 2017;<sup>8</sup>Curtis, et al., 2016;<sup>9</sup>Roufosse, et al., 2007). Mögliche Erscheinungsformen von HES, einschließlich konstitutioneller Symptome und solcher, die mit einer spezifischen Beteiligung der Endorgane einhergehen, sind in Abbildung 3-1 dargestellt. Die Patienten können eine HES-Beteiligung an einem oder mehreren Organen aufweisen, und es wurde auch über zusätzliche Erscheinungsformen des HES, wie rheumatologische Manifestationen, berichtet (<sup>8</sup>Curtis, et al., 2016).

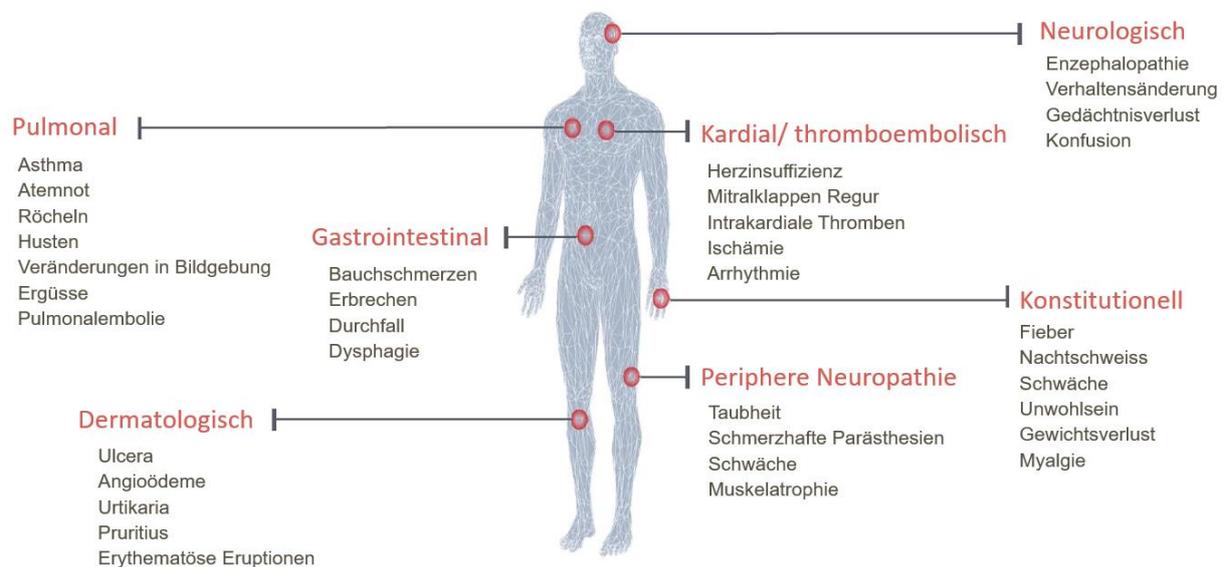


Abbildung 3-1: Häufige Manifestationen und Symptome des HES

(Modifiziert nach <sup>8</sup>Curtis, et al., 2016;<sup>9</sup>Roufosse, et al., 2007;<sup>10</sup>Dulohery, et al., 2011)

Am häufigsten sind Manifestationen an der Haut, der Lunge, des Gastrointestinaltrakts und des Herzens. Die progrediente Herzinsuffizienz ist der Prototyp eines Organschadens durch Eosinophilie. Es ist ein pathophysiologisch mehrstufiger Prozess mit Infiltration der Eosinophilen ins Myokard und Freisetzung der toxischen Mediatoren durch die Eosinophilen. Ein Schaden des Endokards mit Thromben der Plättchen kann zu wandständigen Thromben führen mit erhöhtem thromboembolischem Risiko. Im späteren Fibroestadium mit bindegewebiger Verdickung des Endokards kann es zu einer restriktiven Kardiomyopathie kommen. Endokardiale Thromben und die Fibrose können zu Klappeninsuffizienz führen (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019).

Die klinische Symptomatik hängt stark von den betroffenen Organen ab und zeigt die Heterogenität der Erkrankung (<sup>9</sup>Roufosse, et al., 2007;<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Obwohl die

genauen Symptome variieren können, zeigt sich, dass die Auswirkungen von HES auf den Patienten weitreichend sind. 80% der Patienten mit HES geben an, dass die Symptome der Erkrankung ihr soziales, kognitives, emotionales und/oder körperliches Wohlbefinden beeinträchtigen, was sich wiederum auf die Aktivitäten des täglichen Lebens auswirkt (<sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020). Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Fatigue, Juckreiz, Dyspnoe, Husten, Muskelschmerzen, Angioödem, Fieber und Rhinitis (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019; <sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020). In der Arbeit von Kovacs et al. wurde im Median eine Anzahl von 12 Symptomen berichtet, wodurch der Einfluss des HES auf multiple Organsysteme verdeutlicht wird (<sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020).

### ***Klassifikationen der Erkrankung***

Die Hypereosinophilie wird in drei Gruppen eingeteilt: primär (neoplastisch oder klonal), sekundär (reaktiv) und idiopathisch (<sup>2</sup>Stella, et al., 2021).

Primäre Hypereosinophilie entsteht durch eine klonale Teilung der Eosinophilen oder durch Hyperproliferation (<sup>13</sup>Cafone, et al., 2020). Dazu gehören die chronisch eosinophile Leukämie (CEL) und die myeloischen HES-Varianten (<sup>14</sup>Matucci, et al., 2020), bei denen genetische Veränderungen gefunden wurden wie KIT, JAK2, V617F, ETV6-ASBL1 und Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ). Die klonale Expansion von Eosinophilen tritt im Zusammenhang mit anderen hämatoonkologischen Erkrankungen auf, so z. B. bei chronisch myeloischer Leukämie, akuter myeloischer Leukämie und in einigen Fällen von systemischer Mastozytose (<sup>13</sup>Cafone, et al., 2020). Bei myeloischen Neoplasien wird davon ausgegangen, dass die Eosinophilen aus dem malignen Klon entstehen (<sup>15</sup>Renz, et al., 2021). Bei einer Unterform von Patienten mit HES liegt eine interstitiale Deletion auf Chromosom 4 (4q12) vor, die zu einer Genfusion des FIP1L1 und des PDGFR $\alpha$  führt (<sup>16</sup>Blanchard, et al., 2009). Eine dysregulierte Tyrosinkinaseaktivität durch das FIP1L1-PDGFR $\alpha$  wurde als Ursache für das HES identifiziert. In einem Mausmodell wurde jedoch gezeigt, dass das PDGFR $\alpha$  allein nicht ausreichend ist, um ein HES zu induzieren, sondern dass stattdessen ein weiterer Faktor für die Interleukin-5 (IL-5)-Überexprimierung notwendig sei. Patienten mit PDGFR $\alpha$ -mutation zeigen klinisch auch die Symptome myeloproliferativer Erkrankungen wie Splenomegalie, Anämie und Myelofibrose (<sup>17</sup>Leru, 2019). Es wurden zahlreiche andere aktivierte Tyrosinkinasen identifiziert, die mit einem HES einhergehen (<sup>16</sup>Blanchard, et al., 2009). Dazu gehören unter anderem PDGFR $\beta$ , Januskinase-2 und Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor-1. In vielen Fällen ist die molekulare Ursache für HES unbekannt. Bei einigen Formen wurden aber genetische Defekte identifiziert wie PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, oder PCM1-JAK2 (<sup>13</sup>Cafone, et al., 2020). Diese Mutationen führen zu ungehemmter Tyrosinkinaseaktivität, die zu überschießender Produktion und Aktivierung der Eosinophilen führt.

Sekundäre Hypereosinophilie entsteht typischerweise durch eine unregulierte Zytokinproduktion, die zu einer vermehrten Produktion der Eosinophilen und zu einer Verlängerung deren Überleben führt (<sup>13</sup>Cafone, et al., 2020). Es gibt zahlreiche klinische Ursachen, die zu einer Vermehrung der Eosinophilen führen (<sup>13</sup>Cafone, et al., 2020). Es kommt zur Produktion von IL-3, IL-5 und GM-CSF, die die Differenzierung und das Überleben der Eosinophilen bewirken (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Diese Mediatoren werden beispielsweise von

malignen Zellen von T-Zell-Lymphomen, Hodgkin-Lymphomen und akuten lymphoblastischen Leukämien gebildet. Bei der T-Zell-Lymphozytenvariante wird das IL-5 von aberranten klonalen T-Zell-Populationen produziert (<sup>14</sup>Matucci, et al., 2020). Bei diesem sogenannten lymphozytischen (L)-HES können in der Mehrheit der Fälle diese Zellen im peripheren Blut auf der Basis ihrer abnormalen Oberflächenstruktur (CD3–CD4+) durch Lymphozytenphänotypisierung unterschieden werden (<sup>18</sup>Roufosse, 2018).

Patienten mit L-HES haben erhöhte Serumwerte vom thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (TARC), einem Chemokin, das die Bildung von TH-2-Chemokinen widerspiegelt. Zu den sekundären Hypereosinophilien gehören auch das HES durch parasitäre Infektionen und das sogenannte organbeschränkte HES (<sup>14</sup>Matucci, et al., 2020). Bei anderen sekundären Formen entsteht die Eosinophilie vor allem reaktiv durch eosinophilpoetische Zytokine (<sup>15</sup>Renz, et al., 2021).

Die familiäre Hypereosinophilie ist eine seltene autosomal dominante vererbte Krankheit mit verlängerter Überlebensdauer der Eosinophilen, wahrscheinlich als Reaktion auf eine erhöhte Produktion von IL-5 im peripheren Blut durch mononukleäre Zellen (<sup>19</sup>Nagase, et al., 2020). Die Ursache der familiären Hypereosinophilie ist letztlich nicht geklärt (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Zu anderen seltenen Erkrankungen mit HES gehören das Hyper-IgE-Syndrom, das Omenn-Syndrom, episodisches Angioödem und Eosinophilie (Gleich-Syndrom), und das Eosinophil-Myalgie-Syndrom.

Eine andere Art der Klassifikation von HES ist die Einteilung in neoplastisch und reaktiv (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020). Beim Nachweis von PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1 oder PCM-JAK2 oder einem anderen Anhalt für eine klonale Eosinophilie wird von einem neoplastischen / proliferativen HES gesprochen. Ein reaktives HES liegt vor, wenn die Eosinophilen polyklonal sind und die Hypereosinophilie zytokinbedingt ist. Auch das Lymphozyten-variant HES gehört zum reaktiven HES. Zum reaktiven HES führen zahlreiche Erkrankungen, wie Reaktionen auf Arzneimittel, parasitäre Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020), aber auch solide Tumore und T-Zell-Lymphome (<sup>21</sup>Harish, et al., 2020).

Es gibt auch abgegrenzte eosinophile Erkrankungen wie die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) oder die eosinophile Gastroenteritis, die die Kriterien eines HES erfüllen können (<sup>22</sup>Stokes, et al., 2019). HES kommt auch zusammen mit anderen Erkrankungen vor, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019).

Oftmals werden aber auch keine zugrunde liegenden Ursachen für die Eosinophilie gefunden (idiopathisches HES) (<sup>15</sup>Renz, et al., 2021). Die Diagnose kann nur nach umfassender Diagnostik gestellt werden (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020). Seitdem bei mehr und mehr Patienten klonale Marker identifiziert werden, wird die Diagnose idiopathisches HES seltener gestellt (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Insgesamt wird aber bei 80% der Patienten keine Ursache für das HES gefunden (<sup>23</sup>Dispenza, et al., 2018).

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten***

HES wird gewöhnlich im Alter von 20 bis 50 Jahren diagnostiziert, idiopathisches HES und chronische eosinophile Leukämie kommen jedoch auch im Kindes- und Jugendalter und im höheren Erwachsenenalter vor (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Das Geschlechterverhältnis ist ausgewogen, nur die FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Fusion und myeloproliferative Formen kommen hauptsächlich bei Männern vor.

### ***Diagnostik***

Die Diagnose des HES ist aufgrund der Vielzahl von Symptomen, die bei den Betroffenen auftreten, schwierig. Differenzialdiagnosen sind notwendig, um andere eosinophil-bedingte Erkrankungen auszuschließen, und Folgeuntersuchungen sind erforderlich, um das Ausmaß der durch Eosinophile verursachten Organschäden festzustellen (<sup>8</sup>Curtis, et al., 2016;<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019;<sup>24</sup>Kuang, 2020). Prinzipiell beruht die derzeitige Definition und Diagnose des HES bei Patienten auf folgenden Kriterien:

1. Eosinophilie im Blut von  $>1.500$  Eosinophilen/mm<sup>3</sup> bei zwei Untersuchungen und/oder Gewebe-Eosinophilie und
2. Organschäden und/oder Funktionsstörungen, die auf Gewebe-Eosinophilie zurückzuführen sind, und
3. Ausschluss anderer Erkrankungen oder Zustände als Hauptursache für Organschäden (<sup>25</sup>Valent, et al., 2012).

Aufgrund der Schwierigkeit der Diagnose, kann HES auch erstmal als Arbeitsdiagnose gestellt werden, bis die Ursachen für ein primäres oder sekundäres HES gefunden wurden (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Im Falle einer lebensbedrohlichen Organbeteiligung wie respiratorischem Versagen oder Myokardischämie kann eine vorläufige HES-Diagnose ohne eine zweite Bestimmung des Eosinophilenwertes erfolgen (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020). Es muss der Nachweis eines Organschadens durch die Eosinophilen geführt werden (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020). Die Gewebeeosinophilie kann über einen prozentualen Anteil der Eosinophilen im Knochenmark von  $>20\%$  aller nukleären Zellen festgelegt werden, durch eine extensive Infiltration im Gewebe oder durch eine deutliche Ablagerung von granulären Proteinen, diagnostiziert durch einen erfahrenen Pathologen. Der Organschaden ist definiert bei Erfüllung mindestens eines Kriteriums: Fibrose (Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt, Haut), Thrombose, kutane oder mukosale Ödeme, Angioödem, Ulzeration, Pruritus, Ekzem, periphere oder zentrale Neuropathie mit chronisch oder wiederkehrendem neurologischen Defizit. Bei Organen wie Leber, Pankreas und Nieren kann eine eosinophile Beteiligung angenommen werden, ohne dass die genannten Kriterien erfüllt sein müssen. Es müssen andere Ursachen für die Organschädigung ausgeschlossen werden und der Organschaden muss bedingt sein durch die Eosinophilen. Am Herzen imponiert das HES vor allem als eosinophile Myokarditis und Endokardmyofibroose (<sup>26</sup>Mankad, et al., 2016).

### Verlauf der Erkrankung

Der Krankheitsverlauf von HES ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und spiegelt die Komplexität der zugrunde liegenden Ätiologie und Pathologie der Krankheit wider (<sup>7</sup>Kahn, et al., 2017;<sup>8</sup>Curtis, et al., 2016). Verlauf und Schweregrad des HES können vom Subtyp der Krankheit und/oder dem/den betroffenen Organ(en) abhängen, und in vielen Fällen können die Folgeerscheinungen ohne Behandlung schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (<sup>8</sup>Curtis, et al., 2016;<sup>9</sup>Roufosse, et al., 2007;<sup>27</sup>Williams, et al., 2016).

Wiederkehrende Symptome oder Schübe stellen dabei ein zentrales Merkmal der Erkrankung dar. Dabei spielt die Anzahl der Schübe innerhalb der letzten 12 Monate eine zentrale Rolle in der Definition der Krankheitsschwere (<sup>7</sup>Kahn, et al., 2017). Prinzipiell wurden für HES-Patienten drei grundlegende Krankheitsverläufe identifiziert (siehe Abbildung 3-2) (<sup>7</sup>Kahn, et al., 2017).

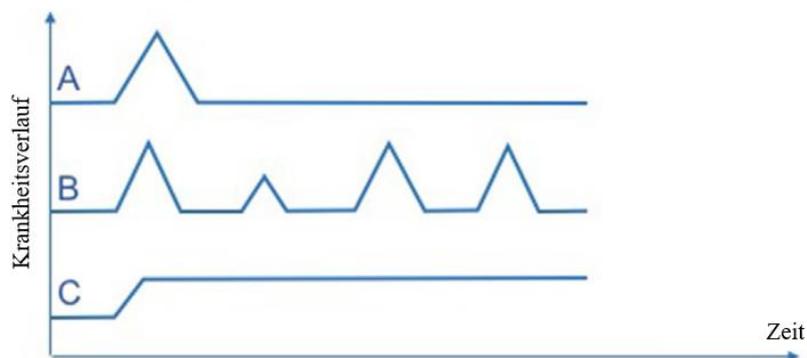


Abbildung 3-2: Krankheitsverläufe des HES

(Modifiziert nach <sup>7</sup>Kahn, et al., 2017)

Der *Krankheitsverlauf A* repräsentiert einen einmaligen Schub mit entweder spontaner Erholung oder einer Erholung nach Gabe von oralen Kortikosteroiden (OCS). Dieser Verlauf kann auf einen vorübergehenden Zustand, wie eine Arzneimittelreaktion zurückgeführt werden und ist nicht von der Zielpopulation dieses Dossiers umfasst. Der zweite *Krankheitsverlauf B* ist mit wiederholten Schüben, die sich mit Phasen einer kontrollierten Erkrankung abwechseln, verbunden. Die jeweilige Dauer kann von Wochen oder Monaten bis zu Jahren variieren. *Krankheitsverlauf C* stellt eine persistierende hypereosinophile Erkrankung dar. Sowohl *Krankheitsverlauf B* als auch *Krankheitsverlauf C* werden wahrscheinlich durch eine Funktionsstörung bei der Regulierung der Eosinophilen und/oder eine nicht identifizierte Ursache verursacht. In die pivotale Studie 200622 wurden unzureichend kontrollierte HES-Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening mindestens zwei Schübe erlebt hatten (<sup>28</sup>Roufosse, et al., 2020).

Das Auftreten von Krankheitsschüben oder einer persistierenden Erkrankung ist mit einer zusätzlichen Organbeeinträchtigung, einer weiteren Beteiligung von Endorganen und weiteren zukünftigen Schüben verbunden (<sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020;<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009;<sup>30</sup>Helbig, et al., 2013;<sup>31</sup>Houry, et al., 2018). Darüber hinaus führen Krankheitsschübe häufig zu einer

Erhöhung der OCS-Dosis und/oder zu neuen Behandlungen, die mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen assoziiert sind (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019;<sup>32</sup>Liu, et al., 2013;<sup>33</sup>Manson, et al., 2009;<sup>34</sup>Nordic MPN Study Group, 2018;<sup>35</sup>Spivak, et al., 2011). Daher ist die Kontrolle der Symptome von HES und die Verringerung der Häufigkeit von Krankheitsschüben ein wichtiges und zentrales Behandlungsziel des HES (<sup>34</sup>Nordic MPN Study Group, 2018;<sup>36</sup>Butt, et al., 2017).

### ***Prognose der Erkrankung***

Die Prognose des HES ist ungünstig und betroffene Patienten müssen regelmäßig engmaschig bezüglich einer Organbeteiligung und kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen überwacht werden (<sup>20</sup>Schuster, et al., 2020). Trotz eines anfänglich guten Verlaufes in einigen Fällen kann die Eosinophilie manchmal rasch, schwer und lebensbedrohlich voranschreiten (<sup>17</sup>Leru, 2019). Thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen. Zu den neurologischen Komplikationen gehören Schlaganfall, Enzephalopathie und periphere Neuropathien. Weitere Komplikationen sind Erkrankungen des Respirationstraktes wie schweres Asthma, pulmonale Infiltrate, pleurale Effusionen, Lungenembolie und Lungenfibrose. Herzversagen ist die am häufigsten vorkommende tödliche Komplikation bei idiopathischem HES (<sup>37</sup>Helbig, 2018). Myeloproliferatives (M)-HES scheint einen aggressiveren klinischen Verlauf zu haben als L-HES (<sup>38</sup>Schwartz, et al., 2010). Eine ältere Arbeit aus dem Jahre 1973 zeigte, dass vor allem kardiale Ereignisse einen Einfluss auf die Mortalität haben (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019). Das mediane Überleben betrug 9 Monate und die 3-Jahres-Überlebensrate 12%. Neben der kardialen Beteiligung (Herzinsuffizienz) waren Blasten im peripheren Blut und Leukozyten  $>100 \times 10^9/L$  ungünstige prognostische Faktoren. In einer neueren Arbeit wurde die 5-Jahres-Überlebensrate mit 80% angegeben und nach 15 Jahren mit 42%. In dieser Arbeit waren myeloproliferatives Syndrom, Kortikosteroidresistenz, kardiale Erkrankung, männliches Geschlecht und die Höhe der Eosinophilen ungünstige prognostische Faktoren. Andere Arbeiten identifizierten des weiteren Infektionen, Malignome, thromboembolische Ereignisse, Gefäßbeteiligung, Alter  $>60$ , Anämie und Hepatosplenomegalie als Prognose beeinflussende Faktoren (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019).

### ***Charakterisierung der Zielpopulation***

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (<sup>39</sup>EMA, 2021).

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Subtypen des HES sind substanziell für ein Verständnis der Ätiologie, der heterogenen klinischen Manifestationen sowie des Erkrankungsverlaufs. Es ist jedoch zu beachten, dass sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet kein Hinweis darauf ergibt, dass bei der Anwendung von Mepolizumab zur Behandlung des HES eine Unterscheidung nach Subtypen notwendig ist (<sup>28</sup>Roufousse, et al., 2020;<sup>39</sup>EMA, 2021).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Therapeutischer Bedarf bei dem Hypereosinophilen Syndrom (HES)**

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 (<sup>2</sup>Stella, et al., 2021;<sup>3</sup>Orphanet, 2015). Aufgrund des heterogenen klinischen Verlaufs sind die Diagnose und das Management der Erkrankung schwierig (<sup>9</sup>Roufosse, et al., 2007;<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019).

HES ist zunächst durch die Schädigung eines oder mehrerer Organe gekennzeichnet, die sich in einer Vielzahl von beeinträchtigenden Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe (bei Lungenbeteiligung) und Muskelschmerzen manifestiert (<sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020). Im Verlauf einer persistierenden oder rezidivierenden Erkrankung entwickeln sich zusätzliche Organbeteiligungen und Symptome, die die klinische Belastung erhöhen und die Lebensqualität der Patienten weiter beeinträchtigen (<sup>12</sup>Kovacs, et al., 2020;<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009). Bei kardialen Komplikationen besteht zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (<sup>40</sup>Pardani, et al., 2016;<sup>41</sup>Helbig, et al., 2015;<sup>42</sup>Podjasek, et al., 2013).

Für die Behandlung des HES (ohne FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen (<sup>43</sup>G-BA, 2019). Ein spezifischer Therapiealgorithmus für HES existiert nicht. Für die meisten HES-Patienten gibt es keine gezielte Behandlungsmöglichkeit und sie sind primär auf die Erstlinien- und Erhaltungstherapie mit OCS angewiesen (<sup>27</sup>Williams, et al., 2016;<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009). 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 Therapien (<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009). Die Auswahl an weiteren Behandlungsoptionen umfasst Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Ciclosporin, (pegyliertes) Interferon, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat) oder myelosuppressive Wirkstoffe (z. B. Hydroxycarbamid). 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 (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019;<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009;<sup>34</sup>Nordic MPN Study Group, 2018;<sup>36</sup>Butt, et al., 2017;<sup>44</sup>Klion, 2018;<sup>45</sup>Klion, et al., 2006).

Bekanntermaßen führt die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (<sup>16</sup>Blanchard, et al., 2009). Hierzu gehören unter anderem Osteoporose, Frakturen, Cushing-Syndrome, Diabetes, Hyperglykämie, Psychosen, Katarakt, Glaukom, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, schlechte Wundheilung (<sup>21</sup>Harish, et al., 2020). Sogar

die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen (<sup>46</sup>Bachert, et al., 2021). Zahlreiche Studien legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Erhaltungsdosis und Nebenwirkungsrate nahe (<sup>47</sup>Chung, et al., 2020). So steigt das Risiko gegenüber keiner OCS-Gabe bei < 5mg auf 1,48, bei 5-10 mg auf 2,19 und bei >10 mg auf 2,34. Des Weiteren ist auch die kumulierte Dosis relevant für das Risiko, wodurch der Bedarf an alternativen Therapien verdeutlicht wird (<sup>32</sup>Liu, et al., 2013;<sup>47</sup>Chung, et al., 2020;<sup>48</sup>Poetker, et al., 2010). Imatinib zeigt Wirksamkeit und ermöglicht die Reduktion von OCS, ist jedoch nur für eine Untergruppe von Patienten mit HES mit der FIP1L1/PDGFR $\alpha$ -Fusion zugelassen und empfohlen (<sup>11</sup>Shomali, et al., 2019;<sup>36</sup>Butt, et al., 2017;<sup>49</sup>Novartis, 2020). Interferon, Hydroxycarbamid und Methotrexat werden ebenfalls in OCS-einsparenden Therapieregimen eingesetzt, sind aber aufgrund ihrer eigenen Toxizität nur von begrenztem Nutzen (<sup>27</sup>Williams, et al., 2016;<sup>29</sup>Ogbogu, et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie des HES trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt sind. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien sind nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein unverträgliches Sicherheitsprofil auf. Es ergibt sich somit ein hoher Bedarf an neuen wirksamen und verträglichen Therapieoptionen mit einem umfangreichen klinischen Studienprogramm zur Behandlung des HES.

### Mepolizumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit HES

Mepolizumab (Nucala) stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des HES 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.

Mepolizumab grenzt sich bereits durch seinen Wirkmechanismus von bestehenden Therapieoptionen ab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet (<sup>39</sup>EMA, 2021). IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert (<sup>39</sup>EMA, 2021). Mepolizumab erfordert keine Dosisberechnung auf der Grundlage des Körpergewichts oder der Eosinophilenzahl und wird als feste subkutane Dosis von 300 mg alle 4 Wochen verabreicht und kann durch den Patienten selbst verabreicht werden (<sup>39</sup>EMA, 2021).

Eines der Hauptziele der HES-Behandlung ist die Umkehrung oder Verzögerung des Fortschreitens weiterer Organschäden, die durch die übermäßige Aktivierung der Eosinophilen verursacht werden (<sup>36</sup>Butt, et al., 2017). Bei Patienten mit HES besteht ein hohes Risiko von

Krankheitsschüben, was sich auf die Lebensqualität auswirkt und häufig zu einer Eskalation der OCS-Dosis führt (<sup>50</sup>Baldini, et al., 2015). Darüber hinaus kann eine unzureichende HES-Behandlung zu Endorganschäden und erhöhter Sterblichkeit führen (<sup>7</sup>Kahn, et al., 2017). 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 (<sup>28</sup>Roufosse, et al., 2020;<sup>51</sup>GSK, 2020). Darüber hinaus bestätigte sich erneut das bereits aus 41 klinischen Studien, die bei mehr als 4.000 Patienten in zahlreichen eosinophilen Indikationen durchgeführt wurden, bekannte sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab (<sup>28</sup>Roufosse, et al., 2020;<sup>52</sup>GSK, 2021).

Mepolizumab deckt somit den dringenden Bedarf an Therapieoptionen für Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Mepolizumab (Nucala) ist „angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitt 5.1)“ (<sup>39</sup>EMA, 2021). Bislang existieren keine Angaben oder Berechnungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA, die als Vergleichsgröße für die im folgenden Abschnitt ermittelten Werte herangezogen werden könnten.

Für das HES liegen im Allgemeinen sehr wenige epidemiologische Daten vor. Es handelt 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 (<sup>2</sup>Stella, et al., 2021;<sup>3</sup>Orphanet, 2015). Die Diagnostik und Therapie erfordern Expertenwissen (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher gibt es weltweit nur sehr wenige Melderegister und Studien, die sich das Ziel gesetzt haben, die Epidemiologie des HES zu erforschen.

### Veröffentlichte Daten zur Epidemiologie des HES

Das HES ist eine seltene Erkrankung und epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz sind limitiert. Tabelle 3-1 enthält eine Übersicht an epidemiologischen Daten, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden konnten. In Europa wird die Prävalenz des HES auf 1,5 pro 100.000 Personen geschätzt, in den USA wird von einer Prävalenz von bis zu 6,3 pro 100.000 Personen ausgegangen (<sup>5</sup>Crane, et al., 2010;<sup>6</sup>Orphanet, 2021).

Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie des HES weltweit

Region	Autor	Jahr	Population	Patienten- zahl	Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz <sup>b</sup>	Methodik
Europa	Orphanet	2021	Hyper- eosinophiles Syndrom (HES)	-	-	1,5	Retrospektive Analyse (Orphanet Datensammlung)
UK	Requena et al.	2021	HES	93	0,04 - 0,17	0,15 - 0,89	Retrospektive Analyse (CPRD Datenbank)
Indien	Sreedha- ranunni et al.	2018	Hypereosinophilie (HE) / HES	27	-	HES: 0,17 - 0,33	Retrospektive Analyse (Krankenhaus- daten) und prospektive Auswertung
USA	Ruan et al.	2020	Chronische eosinophile Leukämie (CEL)	373	0,04 Frauen: 0,03 Männer: 0,05	-	Retrospektive Analyse (SEER und NCDB Datenbanken)
	Crane et al.	2010	Myelopro- liferatives HES (m-HES)	131	0,04 Frauen: 0,03 Männer: 0,04	-	Retrospektive Analyse (SEER Datenbank)
			Sämtliche HES Subtypen	-	0,02 - 0,36	0,32 - 6,3	

*a: Pro 100.000 Personenjahre, gerundet auf zwei Nachkommastellen*  
*b: Pro 100.000 Personen, gerundet auf zwei Nachkommastellen*  
 CEL: Chronische eosinophile Leukämie; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; HE: Hypereosinophilie; HES: Hypereosinophiles Syndrom; m-HES: Myeloproliferatives hypereosinophiles Syndrom; NCDB: National Cancer Database; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika  
 (Quellen: <sup>5</sup>Crane, et al., 2010;<sup>6</sup>Orphanet, 2021;<sup>53</sup>Requena, et al., 2021;<sup>54</sup>Sreedharanunni, et al., 2018;<sup>55</sup>Ruan, et al., 2020)

Insgesamt eignen sich die vorgestellten Studien nicht oder nur eingeschränkt für die Übertragung der Inzidenz und Prävalenz von HES auf die deutsche Bevölkerung. Keine der

Studien wurde in Deutschland, bzw. mit einer deutschen Studienpopulation durchgeführt, sodass die Prävalenz von unzureichend kontrolliertem HES bei Erwachsenen  $\geq 18$  Jahren, die für eine Behandlung mit Mepolizumab in Frage kommen, für Deutschland nicht genau angegeben werden kann.

### **GKV-Routinedatenanalyse**

Da belastbare Literatur zur Epidemiologie des HES nur limitiert zur Verfügung steht, wurde für das vorliegende Dossier zusätzlich auf eine auf Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basierenden Routinedatenanalyse durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) zurückgegriffen.

#### ***Datengrundlage***

Als Grundlage zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz des HES wurden für das vorliegende Nutzendossier Analysen auf Basis von GKV-Routinedaten durchgeführt. Hierfür wurden Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) herangezogen, die in Kooperation mit dem WIG2 ausgewertet wurden. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Längsschnittdaten der Inanspruchnahme und Ressourcenverbräuche von etwa acht Millionen deutschen Versicherten, der mehr als 60 deutsche GKV Daten liefern. Die Daten sind auf Patientenebene verfügbar und können über einen Längsschnitt von bis zu sechs Jahren und über verschiedene Gesundheitssektoren hinweg verfolgt werden. Grundlage der vorliegenden Analyse bildet eine Stichprobe von ca. vier Millionen Patienten pro Jahr, die hinsichtlich Alter und Geschlecht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist und somit eine Extrapolation auf die gesamte GKV-Population zulässt. Der Beobachtungszeitraum reicht von 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2019.

#### ***Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von HES***

Ziel der Kassendatenanalyse war es, die Prävalenz und Inzidenz von HES in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2019, zu schätzen. Zur Herleitung wurden insbesondere Angaben der International Classification of Disease and Health Related Problems, German Modification (ICD-10-GM)-Kodierung herangezogen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass in den deutschen Falldaten kein spezifischer ICD-10-Code für HES existiert. Dennoch existieren zwei ICD-10-Kodierungen, die auf ein HES schließen lassen, D72.1, welcher einer Eosinophilie entspricht und D47.5, welcher einer chronischen eosinophilen Leukämie (CEL) entspricht.

Die Prävalenz wurde im Rahmen einer Querschnittsstudie berechnet. Das jeweilige Jahr des Beobachtungszeitraums, für das die Prävalenz berechnet wurde, wurde als Studienjahr definiert. Die Berechnung der Inzidenz (berechnet als Inzidenzanteil) erfolgte unter Berücksichtigung eines diagnosefreien Baseline-Zeitraums von einem Kalenderjahr vor dem jeweiligen Studienjahr. So wurde die Prävalenz für die Studienjahre 2014 bis 2019 berechnet, während die Inzidenz für die Studienjahre 2015 bis 2019 berechnet wurde, da der Baseline-Zeitraum von einem Kalenderjahr vor dem jeweiligen Studienjahr zu berücksichtigen ist. Prävalenz und Inzidenz wurden zudem nach Altersgruppen (0 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre,  $\geq 18$  Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) stratifiziert und auf die Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Population in Deutschland extrapoliert. Für die Hochrechnung auf die

Gesamtbevölkerung in Deutschland wurde die amtliche Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes als Referenz verwendet (<sup>56</sup>Destatis, 2021); für die Extrapolation auf die GKV-Population die Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (KM 6-Statistik) (<sup>57</sup>BMG, 2019). Da die Altersgruppen der KM 6-Statistik verwendet wurden, die nicht mit denen in der Routinedatenanalyse prä-spezifizierten Altersgruppen übereinstimmen, wurden die Gewichtungen der KM 6-Altersgruppen den in der Routinedatenanalyse definierten Altersgruppen zugeordnet.

Ein HES-Patient wurde wie folgt definiert:

- Diagnose gemäß International Classification of Disease and Health Related Problems, German Modification (ICD-10-GM)-Code D72.1 oder D47.5,
  - entweder als stationäre Haupt- oder sekundäre Diagnose oder
  - als zwei verifizierte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen innerhalb des jeweiligen Studienjahres (M2Q-Kriterien).
- Bei verifizierten ambulanten Diagnosen musste zusätzlich eine Verschreibung von
  - Kortikosteroiden oder
  - Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ciclosporin) oder
  - Hydroxycarbamid oder
  - Imatinib in mindestens einem der Quartale, in denen HES diagnostiziert wurde, erfolgt sein.

Es wurden nur die Patienten berücksichtigt, die über den gesamten Untersuchungszeitraum (ab 01. Januar oder ab Geburtsdatum im jeweiligen Studienjahr, bis 31. Dezember des jeweiligen Studienjahres oder bis zum Tod) ununterbrochen bei der Krankenkasse versichert waren. Bei der Berechnung der Inzidenz galt zudem, dass Patienten im Kalenderjahr vor dem jeweiligen Studienjahr oder ab Geburtsdatum, bis zum 31. Dezember des jeweiligen Studienjahres oder bis zum Tod ununterbrochen versichert sein mussten. Eine Diagnose der definierten ICD-10-GM Codes D72.1 oder D47.5 im Jahr vor dem jeweiligen Studienjahr führte zum Ausschluss der Patienten aus der Kalkulation der Inzidenz.

Für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz pro Studienjahr (i) wurden die folgenden Formeln verwendet:

$$\text{Prävalenz}_i: \frac{\text{Anzahl der Patienten mit HES Diagnose}_i}{\text{Gesamtzahl der betrachteten Personen in der InGef Datenbank}_i}$$

$$\text{Inzidenz}_i: \frac{\text{Anzahl der Patienten mit neu aufgetretener HES Diagnose}_i}{\text{Gesamtzahl der betrachteten gefährdeten Personen in der InGef Datenbank}_i}$$

**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache)**

Die derzeitige Definition und Diagnose von HES stützt sich auf die folgenden Kriterien:

1. Eosinophilie im Blut von  $>1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  bei zwei Untersuchungen und/oder Gewebe-Eosinophilie und
2. Organschäden und/oder Funktionsstörungen, die auf Gewebe-Eosinophilie zurückzuführen sind, und
3. Ausschluss anderer Erkrankungen oder Zustände als Hauptursache für Organschäden (<sup>25</sup>Valent, et al., 2012).

Wie eingangs beschrieben existiert in den deutschen Falldaten kein spezifischer ICD-10-Code, der ein HES abbilden kann. Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse sind daher als Annäherung zu verstehen, welche die Basis für die weitere Herleitung der Zielpopulation darstellen. Um eine möglichst präzise Herleitung der Zielpopulation zu ermöglichen, wurde ein stufenweises Vorgehen angewendet, das die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse und die publizierte Literatur miteinander vereint (siehe nachfolgende Abbildung 3-3).

Dazu wurde im ersten Schritt eine Grundgesamtheit mittels der GKV-Routinedatenanalyse definiert, welche eine gesicherte Diagnose einer Eosinophilie (ICD-10: D72.1) oder CEL (ICD-10: D47.5) sowie eine Behandlung mit mindestens einer der zur Behandlung des HES empfohlenen Therapien voraussetzte. Eine Eosinophilie ist definiert als Erhöhung der zirkulierenden Eosinophilen über  $500/\mu\text{L}$  (<sup>1</sup>Kanuru, et al., 2021). Mittels dieser Vorgehensweise konnten somit Patienten identifiziert werden, die mindestens eine Eosinophilie im Blut von  $\geq 500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  aufweisen. Im zweiten Schritt erfolgte mittels publizierter Literatur die Einschränkung auf Patienten mit Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ), bevor im letzten Schritt der Anteil an Patienten mit HES bestimmt wurde.

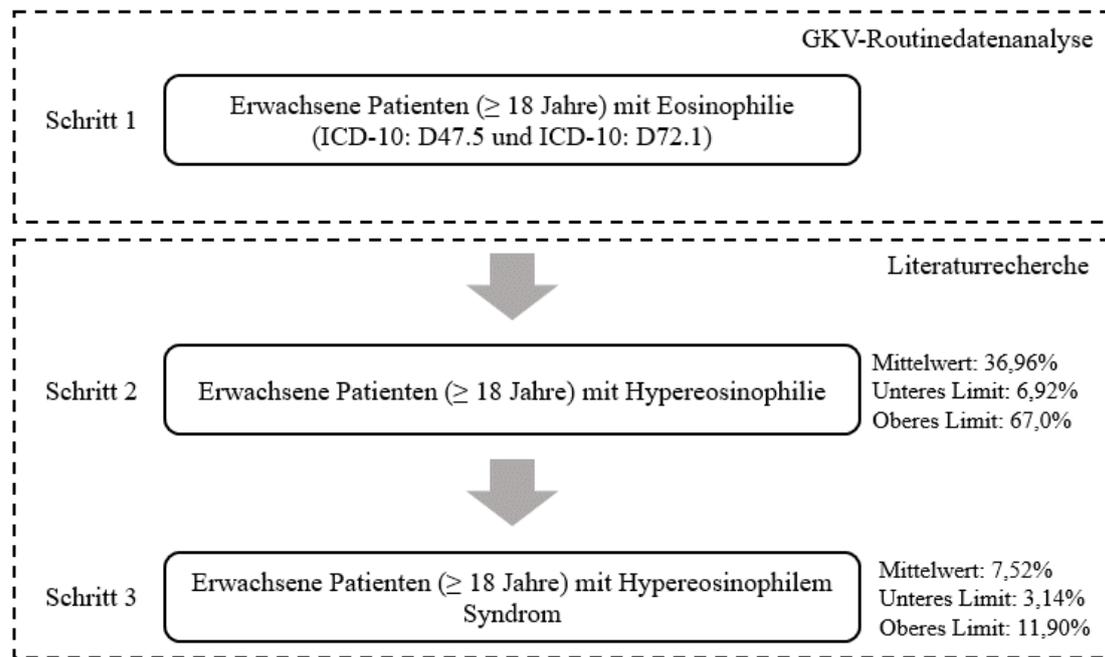


Abbildung 3-3: Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

(Quellen: <sup>58</sup>Peju, et al., 2018; <sup>59</sup>Li, et al., 2021; <sup>60</sup>Kim, et al., 2009; <sup>61</sup>Sade, et al., 2007; <sup>62</sup>GSK, 2021)

### **Schätzung der Inzidenz des HES**

#### *Schritt 1: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Eosinophilie*

Anhand der GKV-Routinedatenanalyse konnten für die Jahre 2015 bis 2019 80 bis 134 inzidente erwachsene Patienten mit diagnostizierter Eosinophilie (ICD-10: D47.5, ICD-10: D72.1) pro Jahr identifiziert werden (siehe

Tabelle 3-2). Nach Extrapolation auf die GKV-Bevölkerung ergeben sich 1.497 inzidente erwachsene Patienten im Jahr 2015 bis 2.506 inzidente erwachsene Patienten im Jahr 2019. Extrapoliert man die identifizierten Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 1.764 inzidente erwachsene Patienten im Jahr 2015 bis 2.899 inzidente erwachsene Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-2: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Eosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019

Jahr	n identifiziert	n GKV	n DE	Erwachsene Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 <sup>a</sup>	95% KI <sup>b</sup>
2015	80	1.497	1.764	68.850.007	2,56	2,44; 2,68
2016	90	1.673	1.968	69.051.391	2,85	2,73; 2,98
2017	127	2.337	2.774	69.254.205	4,01	3,86; 4,16
2018	108	2.023	2.346	69.421.785	3,38	3,24; 3,52
2019	134	2.506	2.899	69.488.809	4,17	4,02; 4,33

*a: Zur Berechnung der Inzidenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*b: Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls mitberücksichtigt (<sup>63</sup>Fay, et al., 1997).*  
 DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)

*Schritt 2: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilie*

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche konnten zwei Arbeiten identifiziert werden, die den Anteil an Eosinophilie-Patienten mit einer Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) quantifizierten (<sup>60</sup>Kim, et al., 2009; <sup>61</sup>Sade, et al., 2007).

In der Studie von Kim et al. wurden die Patientenakten von 41.137 Patienten eines Universitätsklinikums untersucht, um die Eosinophilenwerte und mögliche Ursachen für eine Hypereosinophilie zu untersuchen (<sup>60</sup>Kim, et al., 2009). Dabei stellte sich heraus, dass 5.019 Patienten (12,2%) eine Eosinophilie ( $\geq 500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) bzw. 373 Patienten (0,9%) eine Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) aufwiesen. Daraus lässt sich ein Anteil von 6,92% an Patienten mit einer Hypereosinophilie an der Grundgesamtheit von Patienten mit einer Eosinophilie errechnen ( $= 373 / (5.019 + 373) * 100$ ). Dieser Anteil dient für die weiteren Berechnungen als unteres Limit der Schätzung.

In der Studie von Sade et al. wurden ebenfalls Patientenakten eines universitären Lehrkrankenhauses untersucht (<sup>61</sup>Sade, et al., 2007). In die Studie eingeschlossen wurden die Akten von 100 Patienten. Es zeigte sich, dass 33% der Patienten einen Eosinophilenwert von 650-1.500 Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ , 48% der Patienten einen Eosinophilenwert von 1.500-5.000 Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  und 19% der Patienten einen Eosinophilenwert von  $> 5.000$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  aufwiesen. Daraus lässt sich ein Anteil von 67% an Patienten mit Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) berechnen ( $= 48\% + 19\%$ ). Unsicherheiten ergeben sich durch die abweichende Definition einer Eosinophilie mit einer Mindestanzahl an Eosinophilen von 650 statt 500 Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ . Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit geeigneter Evidenz wird die Studie von Sade et al. dennoch als bestmögliche Schätzung für das obere Limit einer Hypereosinophilie angesehen.

Als Punktschätzer der weiteren Herleitung wird der Mittelwert der beiden Angaben aus der identifizierten Literatur herangezogen: 36,96% ( $= (6,92\% + 67,0\%) / 2$ ).

Angewendet auf die in Schritt 1 identifizierten Patienten mit Eosinophilie ergeben sich damit die in Tabelle 3-3 dargestellten Schätzungen der Inzidenz für erwachsene Patienten mit Hypereosinophilie. Somit ergeben sich für den Zeitraum von 2015 bis 2019 im Mittel 652 bis 1.072 inzidente erwachsene Patienten mit Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) pro Jahr für Deutschland.

Tabelle 3-3: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019

Jahr	n GKV <sup>a</sup>	n DE <sup>a</sup>	Erwachsene Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 <sup>b</sup>	Spannbreite DE <sup>c</sup>
2015	554	652	68.850.007	0,95	123; 1.182
2016	619	728	69.051.391	1,05	137; 1.319
2017	864	1.026	69.254.205	1,48	192; 1.859
2018	748	868	69.421.785	1,25	163; 1.572
2019	927	1.072	69.488.809	1,54	201; 1.943

*a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 36,96% wurde auf die in Tabelle 3-2 angegebenen Fallzahlen angewendet.*  
*b: Zur Berechnung der Inzidenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (Kim, 2009; Sade, 2007). Als unteres Limit wurden 6,92% und als oberes Limit 67,0% angewendet.*  
*Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.*  
*DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021, <sup>64</sup>Häckel, et al., 2021)*

### Schritt 3: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom

Wie eingangs beschrieben ist eine Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) eines der entscheidenden, jedoch nicht das einzige Kriterium bei der Diagnose eines HES. Der Anteil an Patienten mit einer Hypereosinophilie, die an einem HES leiden, konnte mittels der Studien von Peju et al. sowie Li et al. quantifiziert werden (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018; <sup>59</sup>Li, et al., 2021).

In der Studie von Peju et al. wurden retrospektiv 298 stationär aufgenommene Hypereosinophilie-Patienten untersucht (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018). Bei 159 der 298 eingeschlossenen Patienten wurde eine diagnostische Evaluation vorgenommen. Von diesen 159 Eosinophilie-Patienten wurde bei 5 Patienten (3,14%) ein HES diagnostiziert. Dieses Ergebnis wird als unteres Limit der weiteren Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab herangezogen. In der Studie von Peju et al. wurde eine Hypereosinophilie als  $\geq 1.000$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  definiert, sodass sich dadurch weitere Unsicherheiten ergeben. Nichtsdestotrotz ist dies die bestverfügbare Evidenz zur weiteren Herleitung einer möglichst präzisen Zielpopulation.

Zur Bestimmung des oberen Limits der Herleitung des Anteils an Patienten mit HES wird die Studie von Li et al. herangezogen (<sup>59</sup>Li, et al., 2021). In dieser Studie wurden 84 Patienten einer Klinik auf Ursachen ihrer Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) untersucht. 10 der 84 Patienten (11,90%) wiesen ein HES auf.

Als Punktschätzer der weiteren Herleitung wird erneut der Mittelwert der beiden Angaben aus der identifizierten Literatur herangezogen: 7,52% (= (3,14% + 11,9%) / 2).

In der Folge und unter Anwendung der in der Literatur identifizierten Anteilswerte auf die in Schritt 2 ermittelten Patienten mit Hypereosinophilie ergeben sich die in Tabelle 3-4 dargestellten Inzidenzen für Erwachsene Patienten mit HES. Somit ergeben sich für den Zeitraum von 2015 bis 2019 im Mittel 50 bis 81 inzidente erwachsene Patienten mit HES pro Jahr für Deutschland.

Tabelle 3-4: Inzidenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019

Jahr	n GKV <sup>a</sup>	n DE <sup>a</sup>	Erwachsene Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 <sup>b</sup>	Spannbreite DE <sup>c</sup>
2015	42	50	68.850.007	0,07	21; 78
2016	47	55	69.051.391	0,08	23; 87
2017	65	78	69.254.205	0,11	33; 123
2018	57	66	69.421.785	0,10	28; 104
2019	70	81	69.488.809	0,12	34; 128

*a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 7,52% wurde auf die in Tabelle 3-3 angegebenen Fallzahlen angewendet.*  
*b: Zur Berechnung der Inzidenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018; <sup>59</sup>Li, et al., 2021). Als unteres Limit wurden 3,14% und als oberes Limit 11,90% angewendet. Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.*  
 DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021, <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)

### Schätzung der Prävalenz des HES

Zur Schätzung der Prävalenz von erwachsenen Patienten mit HES wird analog zur Bestimmung der Inzidenz das stufenweise Vorgehen angewendet, das die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse und die publizierte Literatur miteinander vereint (siehe Abbildung 3-3 in 3.2).

#### Schritt 1: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Eosinophilie

Anhand der GKV-Routinedatenanalyse konnten für die Jahre 2014 bis 2019 206 bis 396 prävalente erwachsene Patienten mit diagnostizierter Eosinophilie (ICD-10: D47.5, ICD-10: D72.1) pro Jahr identifiziert werden (siehe Tabelle 3-5). Nach Extrapolation auf die GKV-Bevölkerung ergeben sich 3.686 prävalente erwachsene Patienten im Jahr 2014 bis 7.096 prävalente erwachsene Patienten im Jahr 2019. Extrapoliert man die identifizierten Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 4.308 prävalente erwachsene Patienten im Jahr 2014 bis 8.161 prävalente erwachsene Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-5: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Eosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	n identifiziert	n GKV	n DE	Erwachsene Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 <sup>a</sup>	95% KI <sup>b</sup>
2014	206	3.686	4.308	68.085.517	6,33	6,14; 6,52
2015	226	4.018	4.670	68.850.007	6,78	6,59; 6,98
2016	255	4.514	5.313	69.051.391	7,69	7,49; 7,90
2017	315	5.628	6.545	69.254.205	9,45	9,22; 9,68
2018	328	5.874	6.793	69.421.785	9,79	9,55; 10,02
2019	396	7.096	8.161	69.488.809	11,74	11,49; 12,00

*a: Zur Berechnung der Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*b: Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls mitberücksichtigt (<sup>63</sup>Fay, et al., 1997).*  
*DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)*

*Schritt 2: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilie*

Zur Herleitung des Anteils an prävalenten Patienten mit Hypereosinophilie ( $\geq 1.500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$ ) werden erneut die eingangs beschriebenen Studien von Kim et al. sowie Sade et al. herangezogen (<sup>60</sup>Kim, et al., 2009; <sup>61</sup>Sade, et al., 2007). Unter Annahme der Unter- und Obergrenzen (6,92% bzw. 67,0%) sowie des daraus errechneten Mittelwerts (36,96%) ergeben sich die in Tabelle 3-6 dargestellten Prävalenzen von erwachsenen Patienten mit Hypereosinophilie in Deutschland.

Tabelle 3-6: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilie, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	n GKV <sup>a</sup>	n DE <sup>a</sup>	Erwachsene Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 <sup>b</sup>	Spannbreite DE <sup>c</sup>
2014	1.363	1.593	68.085.517	2,34	299; 2.887
2015	1.486	1.727	68.850.007	2,51	324; 3.129
2016	1.669	1.964	69.051.391	2,84	368; 3.560
2017	2.081	2.420	69.254.205	3,49	453; 4.386
2018	2.172	2.511	69.421.785	3,62	471; 4.552
2019	2.623	3.017	69.488.809	4,34	565; 5.468

*a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 36,96% wurde auf die in Tabelle 3-5 angegebenen Fallzahlen angewendet.*  
*b: Zur Berechnung der Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (<sup>60</sup>Kim, et al., 2009; <sup>61</sup>Sade, et al., 2007). Als unteres Limit wurden 6,92% und als oberes Limit 67,0% angewendet. Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.*  
*DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)*

*Schritt 3: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom*

Zur Herleitung des Anteils an Patienten mit HES werden erneut die eingangs beschriebenen Studien von Peju et al. sowie Li et al. herangezogen (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018;<sup>59</sup>Li, et al., 2021). Unter Annahme der Unter- und Obergrenzen (3,14% bzw. 11,90%) sowie des daraus errechneten Mittelwerts (7,52%) ergeben sich die in Tabelle 3-7 dargestellten Prävalenzen von erwachsenen Patienten mit HES in Deutschland.

Somit ergeben sich für den Zeitraum von 2014 bis 2019 im Mittel 120 bis 227 prävalente erwachsene Patienten mit HES pro Jahr für Deutschland. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit ergeben sich Spannbreiten von 51 bis 190 prävalente erwachsene Patienten für das Jahr 2014 bzw. 95 bis 360 prävalente erwachsene Patienten für das Jahr 2019.

Tabelle 3-7: Prävalenz von erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

<b>Jahr</b>	<b>n GKV<sup>a</sup></b>	<b>n DE<sup>a</sup></b>	<b>Erwachsene Bevölkerung DE</b>	<b>Rate pro 100.000<sup>b</sup></b>	<b>Spannbreite DE<sup>c</sup></b>
2014	103	120	68.085.517	0,18	51; 190
2015	112	130	68.850.007	0,19	55; 206
2016	126	148	69.051.391	0,21	62; 234
2017	157	182	69.254.205	0,26	76; 288
2018	164	189	69.421.785	0,27	79; 299
2019	198	227	69.488.809	0,33	95; 360

*a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 7,52% wurde auf die in Tabelle 3-6 angegebenen Fallzahlen angewendet.*  
*b: Zur Berechnung der Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018;<sup>59</sup>Li, et al., 2021). Als unteres Limit wurden 3,14% und als oberes Limit 11,90% angewendet. Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.*  
 DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021;<sup>64</sup>Hüeckl, et al., 2021)

In der Zusammenfassung ergeben sich mithilfe der GKV-Routinedatenanalyse sowie identifizierter Literatur die in Tabelle 3-8 dargestellten Inzidenzen (2015 bis 2019) und Prävalenzen (2014 bis 2019) der Zielpopulation mit HES in Deutschland. Die ermittelte Inzidenz und Prävalenz ordnen sich in vergleichbarer Größenordnung der existierenden Literatur ein (siehe Tabelle 3-1), wodurch die Validität des verwendeten Stufenmodells weiter bekräftigt wird.

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Epidemiologie der Zielpopulation erwachsener Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Hypereosinophilem Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	Erwachsene Bevölkerung DE	Inzidenz		Prävalenz	
		n DE <sup>a</sup> [Spannbreite]	Rate pro 100.000 <sup>b</sup>	n DE <sup>a</sup> [Spannbreite]	Rate pro 100.000 <sup>b</sup>
2014	68.085.517	n.b. <sup>c</sup>	n.b. <sup>c</sup>	120 [51; 190]	0,18
2015	68.850.007	50 [21; 78]	0,07	130 [55; 206]	0,19
2016	69.051.391	55 [23; 87]	0,08	148 [62; 234]	0,21
2017	69.254.205	78 [33; 123]	0,11	182 [77; 289]	0,26
2018	69.421.785	66 [28; 104]	0,09	189 [79; 299]	0,27
2019	69.488.809	81 [34; 128]	0,12	227 [95; 360]	0,33

*a: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018;<sup>59</sup>Li, et al., 2021;<sup>60</sup>Kim, et al., 2009;<sup>61</sup>Sade, et al., 2007).*  
*b: Zur Berechnung der Inzidenz-/Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur erwachsenen Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.*  
*c: Die Inzidenz im Studienjahr 2014 wurde aufgrund des diagnosefreien Baseline-Zeitraums von einem Kalenderjahr vor dem jeweiligen Studienjahr der GKV-Routinedatenanalyse (2014 bis 2019) nicht berechnet. DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021;<sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)*

### Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Aufgrund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie des HES sind auch Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden nur eingeschränkt verfügbar. In einer deskriptiven Studie der britischen Clinical Practice Research Datalink (CPRD)-Datenbank (2010 bis 2018) wurde eine jährliche Gesamtinzidenz für HES von  $<0,05$  bis  $0,16$  pro 100.000 Personenjahre in UK geschätzt, wobei die Inzidenz bei Kindern im Alter von  $<18$  Jahren niedriger war als bei Erwachsenen ( $<0,05$  vs.  $0,06$  bis  $0,2$  pro 100.000 Personenjahre) (<sup>65</sup>GSK, 2019).

Zu einer vergleichbaren Schätzung kommt die im vorliegenden Dossier angewendete Herleitung der Zielpopulation. Unter Annahme des Stufenmodells (siehe Abbildung 3-3), wurde die Inzidenz des HES für das Jahr 2019 bei Patienten im Alter von 0 bis  $<12$  auf  $0,08$  pro 100.000 Personen, bei Patienten im Alter von 12 bis  $<18$  auf  $0,08$  pro 100.000 Personen und bei Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren auf  $0,12$  pro 100.000 Personen geschätzt (<sup>62</sup>GSK, 2021).

Die Prävalenz des HES für das Jahr 2019 wurde bei Patienten im Alter von 0 bis  $<12$  auf  $0,10$  pro 100.000 Personen, bei Patienten im Alter von 12 bis  $<18$  auf  $0,11$  pro 100.000 Personen und bei Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren auf  $0,33$  pro 100.000 Personen geschätzt (<sup>62</sup>GSK, 2021).

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede ermittelten Crane et al. eine Inzidenz des myeloproliferativen HES von  $0,044$  pro 100.000 Personen für Männer bzw.  $0,0273$  pro 100.000 für Frauen (<sup>5</sup>Crane, et al., 2010). Ruan et al. berichteten eine Inzidenz der chronischen eosinophilen Leukämie von  $0,05$  pro 100.000 Personen für Männer und  $0,03$  pro 100.000

Personen für Frauen (siehe Tabelle 3-1) (<sup>55</sup>Ruan, et al., 2020). Angaben zu geschlechtsspezifischen Prävalenzen konnten in der verfügbaren Literatur nicht identifiziert werden.

Durch die im vorliegenden Dossier angewendete Methodik (siehe Abbildung 3-3) wurde die Prävalenz des HES für das Jahr 2019 auf 0,32 pro 100.000 Personen für Männer und auf 0,34 pro 100.000 Personen für Frauen geschätzt (<sup>62</sup>GSK, 2021). Insgesamt gibt es keine klare Evidenz für das Vorhandensein eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes in der Epidemiologie des HES.

### Angaben zu Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die vorangegangenen Angaben zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz unterliegen Unsicherheiten. Einerseits ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, die zur Verfügung stehende nationale und internationale Literatur zur Epidemiologie des HES in Deutschland limitiert. Andererseits existiert kein spezifischer ICD-10 Code für das HES, weswegen auch die im vorliegenden Dossier zugrundeliegende GKV-Routinedatenanalyse mit Unsicherheiten behaftet ist. Um diesen Unsicherheiten zu begegnen, wurde ein Stufenmodell angewendet, das die zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dokuments bestverfügbare Evidenz miteinander vereint (siehe Abbildung 3-3). Mithilfe von 95% Konfidenzintervallen sowie in der Literatur identifizierten Spannbreiten wurden diese Unsicherheiten bestmöglich quantifiziert.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Vorausberechnung der im vorliegenden Dossier ermittelten Patientenzahlen basieren auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse, die mit der verfügbaren Literatur vereint wurden. Dafür werden die Daten der Jahre 2014 bis 2019 zugrunde gelegt. So wurde für das Jahr 2014 eine Prävalenz von 120 erwachsenen Patienten mit HES und für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 227 erwachsenen Patienten mit HES ermittelt (siehe Tabelle 3-8). Anhand dieser Daten wurde eine Compound Annual Growth Rate (CAGR) berechnet:

$$CAGR = \left( \frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\frac{1}{\text{Anzahl Jahre}}} - 1$$

$$CAGR = \left( \frac{227}{120} \right)^{\frac{1}{6}} - 1$$

$$CAGR = 0,1121$$

Für die zukünftige Entwicklung der Patientenpopulation wird die CAGR von 0,1121 (11,21%) herangezogen. Ausgehend von 227 [95; 360] Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2019 ergeben sich 483 [204; 760] Patienten für das Jahr 2026 (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation mit HES

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
n DE	253	282	314	350	390	434	483
Spann- breite	106; 401	118; 446	132; 496	147; 552	164; 614	183; 683	204; 760
<i>Eigene Berechnungen mittels einer Compound Annual Growth Rate (CAGR) von 0,1121 basierend auf der Prävalenz von 227 [95; 360] Patienten im Jahr 2019. Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet. CAGR: Compound Annual Growth Rate, n: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Quelle: <sup>62</sup>GSK, 2021)</i>							

Im Jahr 2019 waren ca. 88,4% der deutschen Bevölkerung in der GKV versichert (<sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021). Dabei wird angenommen, dass der Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahr 2019 (88,4%) in den kommenden Jahren gleichbleibt. Die Anzahl der GKV-Patienten wurde ausgehend von den Patientenzahlen im Jahr 2019 bis zum Jahr 2026 extrapoliert. Somit ergeben sich 250 [105; 395] GKV-Patienten für das Jahr 2021 und 427 [181; 672] GKV-Patienten für das Jahr 2026 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Entwicklung der GKV-Population mit HES

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
n GKV	224	250	278	310	345	384	427
Spann- breite	94; 355	105; 395	117; 439	130; 488	145; 543	162; 604	181; 672
<i>Eigene Berechnungen basierend auf der Annahme, dass der Anteil von 88,4% der GKV-Versicherten aus 2019 weiterhin gültig ist. Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet. CAGR: Compound Annual Growth Rate, n: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Quellen: <sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021)</i>							

Die Berechnung der Prävalenz für die nächsten fünf Jahre ist mit Unsicherheiten verbunden, da keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, aus der sich eine eindeutige Ableitung ergibt. Die eigene Berechnung der Wachstumsrate von 11,21% kann daher sowohl eine Unter- als auch Überschätzung darstellen. Bei der Wachstumsrate handelt es sich um eine auf der GKV-Routinedatenanalyse basierenden Fortschreibung der bisherigen Wachstumsrate der Prävalenz der Erkrankung Eosinophilie. Diese Wachstumsrate wurde auf HES übertragen. Dieses Vorgehen erscheint, trotz der damit einhergehenden Unsicherheit, legitim, da es sich dabei um die derzeit besten verfügbaren Daten für eine valide Herleitung einer Wachstumsrate handelt. Die vergleichsweise hohe jährliche Wachstumsrate von 11,21% erscheint für die nächsten fünf Jahre aufgrund des zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers geringen

Krankheitsverständnisses plausibel, insbesondere in Anbetracht der Zulassung von Mepolizumab (Nucala) als erstes Biologikum zur Behandlung des HES. Denn infolge dessen ist mit einem wachsenden Krankheitsverständnis zu rechnen. Es ist daher davon auszugehen, dass sich in den nächsten Jahren nicht die Krankheit als solche vermehrt, sondern dass das Wachstum den möglichen Einfluss einer zunehmenden Diagnostizierung widerspiegelt.

Dauerhaft ist jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht davon auszugehen, dass eine jährliche Wachstumsrate der Prävalenz von 11,21% bestehen bleibt. Es wird angenommen, dass sich die Prävalenz mittelfristig konsolidiert und ein langfristiger Anstieg größtenteils durch eine steigende Gesamtbevölkerung zu erklären ist.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Mepolizumab (Nucala)	282 [118; 446]	250 [105; 395]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Mepolizumab (Nucala) ist „angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitt 5.1)“ (<sup>39</sup>EMA, 2021).

Die für die Auswertung relevante Patientenpopulation zur Bestimmung der Zielpopulation von Mepolizumab in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf Patienten die zum Zeitpunkt der ersten HES-Diagnose mindestens 18 Jahre oder älter waren, im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 durchgängig versichert waren und im Untersuchungszeitraum eine Eosinophilie-Diagnose (ICD-10: D72.1, D47.5) erhalten haben. Zusätzlich zu den Stammdaten wie Alter und Geschlecht der Patienten wurden vor allem Angaben zur Diagnose sowie zur Arzneimittelversorgung mit einbezogen. So musste im Fall von verifizierten ambulanten Diagnosen eine Verschreibung von Kortikosteroiden, Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ciclosporin), Hydroxycarbamid oder Imatinib vorliegen (<sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021).

Da kein spezifischer ICD-10-Code existiert, der ein HES abbilden kann, wurde zusätzlich zur GKV-Routinedatenanalyse eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um eine bestmögliche Herleitung der Zielpopulation dieses Dossiers zu ermöglichen. In Abbildung 3-3 ist das Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation dargestellt.

Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine seltene und schwierig zu diagnostizierende Erkrankung handelt, ist die Literatur zur Epidemiologie limitiert und unterliegt teils großen Schwankungen (siehe Tabelle 3-1). Folglich spiegeln auch die in der Literatur identifizierten Angaben der Anteile an Patienten mit Hypereosinophilie (6,92% bis 67,0%) bzw. Patienten mit HES (3,14% bis 11,90%) eine vergleichbar große Spannweite wider und wurden dementsprechend zur Quantifizierung der Unsicherheit herangezogen (<sup>58</sup>Peju, et al., 2018; <sup>59</sup>Li, et al., 2021; <sup>60</sup>Kim, et al., 2009; <sup>61</sup>Sade, et al., 2007).

Die Größe der GKV-Population wurde unter der Annahme berechnet, dass der Anteil von 88,4% GKV-Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2019 auch weiterhin gültig ist (<sup>62</sup>GSK, 2021; <sup>64</sup>Häckl, et al., 2021).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich für das Jahr 2021 eine Zielpopulation von 282 (118 bis 446) Patienten in der Zielpopulation bzw. 250 (105 bis 395) Patienten in der GKV-Population.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit*

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Mepolizumab (Nucala)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Erheblich	250 [105; 395]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Wie in Tabelle 3-12 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

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

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt bei 250 [105; 395].

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 dargestellt und begründet.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der*

*Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschreibung und Charakterisierung des HES in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte durch die Identifizierung relevanter Fachliteratur sowie eine orientierende Literaturrecherche.

Die epidemiologische Herleitung der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 sowie weiterer Fachliteratur aus einer orientierenden Literaturrecherche, da diese die zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers bestverfügbare Evidenz darstellen. Die Berechnungen der epidemiologischen Daten erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die in Anlage 5 beigelegt ist (<sup>62</sup>GSK, 2021).

Weiterhin wurden Daten des BMG und des statistischen Bundesamtes herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Kanuru S; Sapra A. Eosinophilia. StatPearls [Internet]. 2021.

2. Stella S; Massimino M; Manzella L; Pennisi MS; Tirrò E; Romano C, et al. Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(2): 486.

3. Orphanet. Search for a rare disease Hypereosinophilic syndrome 2015 11.08.2021. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=168956](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=168956).
4. van Balkum M; Kluin-Nelemans H; van Hellemond JJ; van Genderen PJJ; Wismans PJ. Hypereosinophilia: a diagnostic challenge. *Neth J Med*. 2018; 76(10): 431-6.
5. Crane MM; Chang CM; Kobayashi MG; Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1): 179-81.
6. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) 2021 17.08.2021. Available from: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
7. Kahn JE; Groh M; Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 216.
8. Curtis C; Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2016; 50(2): 240-51.
9. Roufosse FE; Goldman M; Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 37.
10. Dulohery MM; Patel RR; Schneider F; Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respiratory Medicine*. 2011; 105(1): 114-21.
11. Shomali W; Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2019; 94(10): 1149-67.
12. Kovacs N; Benjamin K; Holland-Thomas N; Moshkovich O; Nelsen LM; Ortega H, et al. Symptom assessment in hypereosinophilic syndrome: Toward development of a patient-reported outcomes tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(9): 3209-12.e8.
13. Cafone J; Ruffner MA; Spergel JM. The role of eosinophils in immunotherapy. *Current allergy and asthma reports*. 2020; 20(1): 1-8.

14. Matucci A; Nencini F; Maggi E; Vultaggio A. Systemic hypereosinophilic syndromes: When autoimmunity is Th2 mediated. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2020; 20(2): 175-80.
15. Renz H; Bachert C; Berek C; Hamelmann E; Levi-Schaffer F; Raap U, et al. Physiology and Pathology of Eosinophils: Recent Developments. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 93(6): e13032-e.
16. Blanchard C; Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Advances in immunology*. 2009; 101: 81-121.
17. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clinical and Translational Allergy*. 2019; 9: 36.
18. Roufosse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 49.
19. Nagase H; Ueki S; Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergology International*. 2020; 69(2): 178-86.
20. Schuster B; Zink A; Eyerich K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome. *Allergy*. 2020; 75(11): 3003-6.
21. Harish A; Schwartz SA. Correction to: Targeted Anti-IL-5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020; 59: 273.
22. Stokes K; Yoon P; Makiya M; Gebreegziabher M; Holland-Thomas N; Ware J, et al. Mechanisms of glucocorticoid resistance in hypereosinophilic syndromes. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49(12): 1598-604.
23. Dispenza MC; Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13(3): 191-201.
24. Kuang FL. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am*. 2020; 104(1): 1-14.

25. Valent P; Klion AD; Horny H-P; Roufosse F; Gotlib J; Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(3): 607-12.e9.
26. Mankad R; Bonnicksen C; Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart*. 2016; 102(2): 100-6.
27. Williams KW; Ware J; Abiodun A; Holland-Thomas NC; Khoury P; Klion AD. Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(5): 941-7.e1.
28. Roufosse F; Kahn J-E; Rothenberg ME; Wardlaw AJ; Klion AD; Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(6): 1397-405.
29. Ogbogu PU; Bochner BS; Butterfield JH; Gleich GJ; Huss-Marp J; Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1319-25.e3.
30. Helbig G; Wiśniewska-Piąty K; Francuz T; Dziaczkowska-Suszek J; Kyrzcz-Krzemień S. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: Retrospective study in 33 patients. *Leukemia & lymphoma*. 2013; 54(4): 807-11.
31. Khoury P; Abiodun AO; Holland-Thomas N; Fay MP; Klion AD. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(1): 190-5.
32. Liu D; Ahmet A; Ward L; Krishnamoorthy P; Mandelcorn ED; Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013; 9(1): 30.
33. Manson SC; Brown RE; Cerulli A; Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009; 103(7): 975-94.
34. Nordic MPN Study Group. Care program for the diagnosis and treatment of eosinophilia, 3rd version 2018 14.09.2021. Available from: <http://nmpn.org/index.php/guidelines>.

35. Spivak JL; Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2011; 11(3): 403-14.
36. Butt NM; Lambert J; Ali S; Beer PA; Cross NCP; Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *British Journal of Haematology*. 2017; 176(4): 553-72.
37. Helbig G. Imatinib for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018; 14(2): 163-70.
38. Schwartz LB; Sheikh J; Singh A. Current strategies in the management of hypereosinophilic syndrome, including mepolizumab. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(8): 1933-46.
39. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.
40. Pardanani A; Lasho T; Wassie E; Finke C; Zblewski D; Hanson CA, et al. Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing. *Leukemia*. 2016; 30(9): 1924-6.
41. Helbig G; Hus M; Brzeźniakiewicz-Janus K; Woszczyk D; Lewandowski K; Kyrz-Krzemień S. Cardiovascular dysfunction as a common cause of mortality in hypereosinophilic syndromes. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(9): 692-4.
42. Podjasek JC; Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leukemia Research*. 2013; 37(4): 392-5.
43. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-171. 2019 11.12.2019.
44. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology, ASH Education Program*. 2018; 2018(1): 326-31.
45. Klion AD; Bochner BS; Gleich GJ; Nutman TB; Rothenberg ME; Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(6): 1292-302.

46. Bachert C; Bhattacharyya N; Desrosiers M; Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021; 14: 127-34.
47. Chung LP; Upham JW; Bardin PG; Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: a narrative review. *Respirology*. 2020; 25(2): 161-72.
48. Poetker DM; Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43(4): 753-68.
49. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Glivec® 100 mg Filmtabletten, Glivec® 400 mg Filmtabletten 2020 28.09.2021.
50. Baldini C; L'Abbate S; Congestrì C; Ferro F; Latorre M; Seccia V, et al. THU0273 Factors Associated with Absenteeism, Presenteeism and Activity Impairment in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74: 295.2.
51. GSK, GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (CSR, 200622). 2020 11.05.2020.
52. GSK, GlaxoSmithKline. GSK receives CHMP positive opinions recommending approval of Nucala (mepolizumab) in three additional eosinophil-driven diseases 2021 17.09.2021. Available from: [https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-chmp-positive-opinions-recommending-approval-of-nucala-mepolizumab-in-three-additional-eosinophil-driven-diseases/#:~:text=GlaxoSmithKline%20\(GSK\)%20plc%20today%20announced,in%20three%20eosinophil%2Ddriven%20diseases%3B](https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-chmp-positive-opinions-recommending-approval-of-nucala-mepolizumab-in-three-additional-eosinophil-driven-diseases/#:~:text=GlaxoSmithKline%20(GSK)%20plc%20today%20announced,in%20three%20eosinophil%2Ddriven%20diseases%3B).
53. Requena G; Logie J; Gibbons DC; Steinfeld J; Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immun Inflamm Dis*. 2021: 1-5.
54. Sreedharanunni S; Varma N; Sachdeva MUS; Naseem S; Malhotra P; Bansal D, et al. The Spectrum of Hypereosinophilia and Associated Clonal Disorders - A Real-World Data Based on Combined Retrospective and Prospective Analysis from a Tropical Setting. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018052.

55. Ruan GJ; Smith CJ; Day C; Harmsen WS; Zblewski DL; Alkhateeb H, et al. A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States. *Am J Hematol.* 2020.
56. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html;jsessionid=A916A6CEC451A2BFB64195CF342931BA.live712>.
57. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) 2019 09.08.2021. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
58. Peju M; Deroux A; Pelloux H; Bouillet L; Epaulard O. Hypereosinophilia: Biological investigations and etiologies in a French metropolitan university hospital, and proposed approach for diagnostic evaluation. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0204468.
59. Li JC; Kahwash B; Ganju A; Ogbogu PU; Mathur SK. Characterization of hypereosinophilia in university health care systems. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(3): 295-7.
60. Kim DW; Shin MG; Yun HK; Kim SH; Shin JH; Suh SP, et al. [Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a university hospital]. *Korean J Lab Med.* 2009; 29(3): 185-93.
61. Sade K; Mysels A; Levo Y; Kivity S. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2007; 18(3): 196-201.
62. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Zielpopulation HES. 2021 08.10.2021.
63. Fay MP; Feuer EJ. Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Statistics in medicine.* 1997; 16(7): 791-801.
64. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.

65. GSK, GlaxoSmithKline. Burden of Hypereosinophilic Syndrome (HES) in the UK (PRJ3172) May only be distributed externally following a specific request for the source of this Data on File. Data on File (DoF) provides: Incidence and prevalence estimates of HES in the UK between 2010 and 2018. 2019 13.06.2019.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-11 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung*

*grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	300 mg alle vier Wochen (subkutan, kontinuierlich)	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Immunsuppressiva</b>				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	100 mg bis 150 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	150 mg bis 500 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	1 Mio. I.E. 3x pro Woche bis 6,25 Mio. I.E. täglich (subkutan, kontinuierlich)	156 - 365	1
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	45 mcg bis 180 mcg pro Woche (subkutan, kontinuierlich)	52	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Kortikosteroide</b>				
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	0,5 mg bis 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	1 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
<b>Myelosuppressive Therapie</b>				
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	500 mg bis 3.000 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>				
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	100 mg bis 400 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365	1
<p>CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>: Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2021). Für die Behandlung des HES (ohne FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen und auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Neben Kortikosteroiden, einer myelosuppressiven Therapie (Hydroxycarbamid) oder einem Therapieversuch mit Imatinib können ggf. andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin,

Interferon  $\alpha$ , Ciclosporin, geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie sein (<sup>2</sup>G-BA, 2019). Für pegyliertes Interferon (Peginterferon) alfa liegt Evidenz vor, dass es im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  gleich wirksam aber besser verträglich bei der Behandlung des HES ist (<sup>3</sup>Klion, 2018). Um ein ganzheitliches Bild der Jahrestherapiekosten geeigneter Komparatoren im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes darzustellen, werden im vorliegenden Dossier somit Prednisolon und Prednison aus der Klasse der Kortikosteroide, Azathioprin, Interferon alfa-2b, Ciclosporin sowie Peginterferon alfa-2a als Immunsuppressiva, Hydroxycarbamid als myelosuppressive Therapie sowie der Proteinkinaseinhibitor Imatinib dargestellt.

Interferon alfa-2a ist in Deutschland ausschließlich als Importpräparat verfügbar. Die Zulassung in der Europäischen Union (EU) von Peginterferon alfa-2b wurde auf Antrag des Zulassungsinhabers zurückgezogen (<sup>4</sup>EMA, 2021). Somit werden für diese Wirkstoffe auf die Berechnung des Jahresverbrauchs sowie der Jahrestherapiekosten verzichtet.

Bis auf Imatinib (Erwachsene mit fortgeschrittenem HES mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung) enthält keine der Fachinformationen Angaben zum Behandlungsmodus der Therapie des HES (<sup>5</sup>Devatis GmbH, 2021; <sup>6</sup>Hexal, 2020; <sup>7</sup>Hexal, 2020; <sup>8</sup>Merck Serono GmbH, 2021; <sup>9</sup>Merck Serono GmbH, 2021; <sup>10</sup>MSD Sharp & Dohme GmbH, 2021; <sup>11</sup>Novartis, 2020; <sup>12</sup>Roche Pharma AG, 2021; <sup>13</sup>TEVA GmbH, 2020). Die Dosierungsempfehlungen basieren daher auf der jeweiligen Fachliteratur. Bei der Behandlung des HES wird von einer Dauertherapie ausgegangen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Mepolizumab (Nucala 100 mg)*

Die empfohlene Dosis für Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache beträgt gemäß Fachinformation 300 mg alle vier Wochen, subkutan verabreicht, kontinuierlich. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 mg Mepolizumab. Darüber hinaus ist Mepolizumab als Injektionslösung in einer Fertigspritze (100 mg) und als Injektionslösung im Fertigpen (100 mg) verfügbar (<sup>1</sup>EMA, 2021).

Gemäß der Fachinformation ist Mepolizumab für eine Langzeitbehandlung bestimmt. Pro Jahr erfolgen demnach 13 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (<sup>1</sup>EMA, 2021).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### *Immunsuppressiva*

##### *Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)*

Die Empfehlungen für Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg) zur Behandlung des HES geben gemäß Fachliteratur eine Dosierung von 100 mg bis 150 mg täglich

an. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>14</sup>Menz, et al., 1994;<sup>15</sup>Matucci, et al., 2018).

Bei einer täglichen Gabe von Azathioprin erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

*Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)*

Die empfohlene Dosis für Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 150 mg bis 500 mg täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>16</sup>Ogbogu, et al., 2009).

Bei einer täglichen Gabe von Ciclosporin erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

*Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)*

Die empfohlene Dosis für Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 1 Mio. I.E. dreimal pro Woche bis 6,25 Mio. I.E. täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und subkutan verabreicht (<sup>17</sup>Butterfield, 2007;<sup>18</sup>Hellmich, et al., 2007).

Bei einer dreimaligen Gabe von Interferon alfa-2b pro Woche erfolgen pro Jahr 156 Behandlungen, bei einer täglichen Gabe erfolgen 365 Behandlungen pro Jahr. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

*Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)*

Die empfohlene Dosis für Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 45 mcg bis 180 mcg pro Woche. Die Dosis wird kontinuierlich und subkutan verabreicht (<sup>19</sup>Choi, et al., 2020;<sup>20</sup>Butterfield, et al., 2012).

Bei einer wöchentlichen Gabe von Peginterferon alfa-2a erfolgen pro Jahr 52 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

### ***Kortikosteroide***

*Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)*

Die empfohlene Dosis für Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 0,5 mg bis 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>21</sup>Tan, et al., 2018;<sup>22</sup>Aulbert, et al., 2017).

Bei einer täglichen Gabe von Prednisolon erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

*Prednison (z. B. Decortin 20 mg)*

Die empfohlene Dosis für Prednison (z. B. Decortin 20 mg) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>23</sup>Alzayer, et al., 2019;<sup>24</sup>Khalid, et al., 2019;<sup>25</sup>Bulnes, et al., 2019).

Bei einer täglichen Gabe von Prednison erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

***Myelosuppressive Therapie****Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)*

Die empfohlene Dosis für Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg) zur Behandlung des HES beträgt gemäß Fachliteratur 500 mg bis 3.000 mg täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>26</sup>Klion, et al., 2006;<sup>27</sup>Hellmich, et al., 2007).

Bei einer täglichen Gabe von Hydroxycarbamid erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

***Proteinkinaseinhibitor****Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)*

Die empfohlene Dosis für Imatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung beträgt gemäß Fachinformation (z. B. Glivec 100 mg) 100 mg bis 400 mg täglich. Die Dosis wird kontinuierlich und oral verabreicht (<sup>11</sup>Novartis, 2020).

Bei einer täglichen Gabe von Imatinib erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	300 mg alle vier Wochen (subkutan, kontinuierlich)	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Immunsuppressiva</b>			
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	100 mg bis 150 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	150 mg bis 500 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	1 Mio. I.E. 3x pro Woche bis 6,25 Mio. I.E. täglich (subkutan, kontinuierlich)	156 - 365
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	45 mcg bis 180 mcg pro Woche (subkutan, kontinuierlich)	52
<b>Kortikosteroide</b>			
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	0,5 mg bis 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich (oral, kontinuierlich)	365
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	1 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich (oral, kontinuierlich)	365
<b>Myelosuppressive Therapie</b>			
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	500 mg bis 3.000 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>			
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1- PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	100 mg bis 400 mg täglich (oral, kontinuierlich)	365
<p>CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>: Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	13	3x 100 mg = <b>300 mg</b>	13x 300 mg = <b>3.900,00 mg</b> (≙ 39 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Immunsuppressiva</b>				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	365	1x 100 mg = <b>100 mg</b> - 1x 100 mg + 1x 50 mg = <b>150 mg</b>	365x 100 mg = <b>36.500 mg</b> (≙ 365 Filmtabletten à 100 mg) 365x 150 mg = <b>54.750 mg</b> (≙ 365 Filmtabletten à 100 mg + 365 Filmtabletten à 50 mg)
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	365	1x 1,5 ml = <b>150 mg</b> - 5x 100 mg = <b>500 mg</b>	365x 150 mg = <b>54.750 mg</b> (≙ 547,5 ml Lösung à 100 mg/ml) 365x 500 mg = <b>182.500 mg</b> (≙ 1.825 Weichkapseln à 100 mg)
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	156 - 365	1x 1 Mio. I.E. = <b>1 Mio. I.E.</b> - 1x 6,25 Mio. I.E. = <b>6,25 Mio. I.E.</b>	156x 1 Mio. I.E. = <b>156 Mio. I.E.</b> (≙ 6,24 Durchstechflaschen à 25 Mio. I.E.) - 365x 6,25 Mio. I.E. = <b>2.281,25 Mio. I.E.</b> (≙ 91,25 Durchstechflaschen à 25 Mio. I.E.)
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	52	1x 45 mcg = <b>45 mcg</b> - 1x 180 mcg = <b>180 mcg</b>	52x 45 mcg = <b>2.340 mcg</b> (≙ 52 Fertigspritzen à 90 mcg) <sup>a</sup> - 52x 180 mcg = <b>9.360 mcg</b> (≙ 52 Fertigspritzen à 180 mcg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Kortikosteroide</b>				
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	365	2x 20 mg = <b>40 mg</b> - 7,5x 20 mg = <b>150 mg</b>	365x 40 mg = <b>14.600 mg</b> (≙ 730 Tabletten à 20 mg) - 365x 150 mg = <b>54.750 mg</b> (≙ 2.737,5 Tabletten à 20 mg)
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	365	4x 20 mg = <b>80 mg</b>	365x 80 mg = <b>29.200 mg</b> (≙ 1.460 Tabletten à 20 mg)
<b>Myelosuppressive Therapie</b>				
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	365	1x 500 mg = <b>500 mg</b> - 6x 500 mg = <b>3.000 mg</b>	365x 500 mg = <b>182.500 mg</b> (≙ 365 Hartkapseln à 500 mg) - 365x 3.000 mg = <b>1.095.000 mg</b> (≙ 2190 Hartkapseln à 500 mg)
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>				
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittene m HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	365	1x 100 mg = <b>100 mg</b> - 4x 100 mg = <b>400 mg</b>	365x 100 mg = <b>36.500 mg</b> (≙ 365 Hartkapseln à 100 mg) - 365x 400 mg = <b>146.000 mg</b> (≙ 1.460 Hartkapseln à 100 mg)
a: Die Berechnung der Untergrenze mit einer Dosis von 45 mcg pro Woche wurde mit Verwurf berechnet, da die verfügbare Fertigspritze mit der geringsten Dosis 90 mcg enthält.				
CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab wurde den Fachinformationen des Originalherstellers entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2021).

Die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden, im Falle von Imatinib, den Fachinformationen des Originalherstellers entnommen (<sup>11</sup>Novartis, 2020). Für die Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a), die Kortikosteroide (Prednisolon und Prednison), sowie Hydroxycarbamid wurden die Angaben zum Behandlungsmodus der Fachliteratur entnommen (<sup>14</sup>Menz, et al., 1994;<sup>15</sup>Matucci, et al., 2018;<sup>16</sup>Ogbogu, et al., 2009;<sup>17</sup>Butterfield, 2007;<sup>19</sup>Choi, et al., 2020;<sup>20</sup>Butterfield, et al., 2012;<sup>21</sup>Tan, et al., 2018;<sup>22</sup>Aulbert, et al., 2017;<sup>23</sup>Alzayer, et al., 2019;<sup>24</sup>Khalid, et al., 2019;<sup>25</sup>Bulnes, et al., 2019;<sup>26</sup>Klion, et al., 2006;<sup>27</sup>Hellmich, et al., 2007).

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde, im Falle von Dosierungsspannen, jeweils die niedrigste und höchste tägliche Dosierung, sowie die niedrigste und höchste Anzahl an Behandlungstagen für die Indikation des Arzneimittels zur Behandlung von erwachsenen Patienten aus den Fachinformationen bzw. der Fachliteratur berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Mepolizumab (Nucala 100 mg)*

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 13 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 39 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritze/ Fertigtens à 100 mg und somit insgesamt 3.900,00 mg Mepolizumab (<sup>1</sup>EMA, 2021).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### *Immunsuppressiva*

##### *Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)*

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Azathioprin zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 100 mg Azathioprin beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 36.500 mg ( $\cong$  365 Filmtabletten à 100 mg). Bei einer täglichen Gabe von 150 mg Azathioprin liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 54.750 mg ( $\cong$  365 Filmtabletten à 100 mg + 365 Filmtabletten à 50 mg) (<sup>14</sup>Menz, et al., 1994;<sup>15</sup>Matucci, et al., 2018).

*Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)*

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Ciclosporin zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 150 mg Ciclosporin beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 54.750 mg ( $\cong$  547,5 ml Lösung à 100 mg/ml). Bei einer täglichen Gabe von 500 mg Ciclosporin liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 182.500 mg ( $\cong$  1.825 Weichkapseln à 100 mg) (<sup>16</sup>Ogbogu, et al., 2009).

*Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)*

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Interferon alfa-2b zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 156 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 156 Mio I.E. Interferon alfa-2b ( $\cong$  6,24 Durchstechflaschen à 25 Mio. I.E.). Bei einer täglichen Gabe von 6,25 Mio. I.E. Interferon alfa-2b beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.281,25 Mio. I.E. ( $\cong$  91,25 Durchstechflaschen à 25 Mio. I.E.). Da die Injektionslösung laut Fachinformation nach dem ersten Öffnen bis zu 28 Tage bei 2-8 °C gelagert werden kann und auch längere Aufbewahrungsfristen in der Verantwortung des Anwenders nicht ausgeschlossen werden, wurde auf eine Berechnung mit Verwurf verzichtet (<sup>10</sup>MSD Sharp & Dohme GmbH, 2021;<sup>17</sup>Butterfield, 2007;<sup>27</sup>Hellmich, et al., 2007).

*Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)*

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Peginterferon alfa-2a zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 52 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 45 mcg Peginterferon alfa-2a pro Gabe beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.340 mcg Peginterferon alfa-2a ( $\cong$  52 Fertigspritzen à 90 mcg). In diesem Fall erfolgt die Berechnung der Untergrenze mit einer Dosis von 45 mcg pro Woche mit Verwurf, da die verfügbare Fertigspritze mit der geringsten Dosis 90 mcg enthält. Bei 52 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 180 mcg Peginterferon alfa-2a pro Gabe beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 9.360 mcg Peginterferon alfa-2a ( $\cong$  52 Fertigspritzen à 180 mcg) (<sup>19</sup>Choi, et al., 2020;<sup>20</sup>Butterfield, et al., 2012).

***Kortikosteroide******Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)***

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Prednisolon zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 40 mg Prednisolon beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 14.600 mg ( $\cong$  730 Tabletten à 20 mg). Bei einer täglichen Gabe von 150 mg Prednisolon liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 54.750 mg ( $\cong$  2.737,5 Tabletten à 20 mg), da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich teilbar sind (<sup>8</sup>Merck Serono GmbH, 2021;<sup>21</sup>Tan, et al., 2018;<sup>22</sup>Aulbert, et al., 2017). Da es sich hierbei um eine Dauertherapie handelt und der Patient täglich die jeweilige Dosis einnimmt, wird davon ausgegangen, dass geteilte Tabletten aufgehoben und am nächsten Tag eingenommen werden.

***Prednison (z. B. Decortin 20 mg)***

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Prednison zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 80 mg Prednison beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 29.200 mg ( $\cong$  1.460 Tabletten à 20 mg) (<sup>23</sup>Alzayer, et al., 2019;<sup>24</sup>Khalid, et al., 2019;<sup>25</sup>Bulnes, et al., 2019).

***Myelosuppressive Therapie******Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)***

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Hydroxycarbamid zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 500 mg Hydroxycarbamid beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 182.500 mg ( $\cong$  365 Tabletten à 500 mg). Bei einer täglichen Gabe von 3.000 mg Hydroxycarbamid liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 1.095.000 mg ( $\cong$  2.190 Tabletten à 500 mg) (<sup>26</sup>Klion, et al., 2006;<sup>27</sup>Hellmich, et al., 2007).

***Proteinkinaseinhibitor******Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)***

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Imatinib zur Behandlung des HES folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 100 mg Imatinib beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 3.650 mg ( $\cong$  365 Tabletten à 100 mg). Bei einer täglichen Gabe von 400 mg Imatinib liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 146.000 mg ( $\cong$  1.460 Tabletten à 100 mg) (<sup>11</sup>Novartis, 2020).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815860)	1.274,38 <sup>a</sup>	1.272,61 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815877)	3.731,65 <sup>a</sup>	3.729,88 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815831)	1.274,38 <sup>a</sup>	1.272,61 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815848)	3.731,65 <sup>a</sup>	3.729,88 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329803)	1.274,38 <sup>a</sup>	1.272,61 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329849)	3.731,65 <sup>a</sup>	3.729,88 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Immunsuppressiva</b>		
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg, 100 St. PZN: 3363915)	40,40 <sup>d</sup>	36,31 [1,77 <sup>b</sup> , 2,32 <sup>c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg, 100 St. PZN: 7504442)	57,74 <sup>d</sup>	52,28 [1,77 <sup>b</sup> , 3,69 <sup>c</sup> ]
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung, 50 ml PZN: 2725138)	193,54 <sup>d</sup>	177,34 [1,77 <sup>b</sup> , 14,43 <sup>c</sup> ]
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg, 30 St. PZN: 2702798)	116,36 <sup>d</sup>	106,26 [1,77 <sup>b</sup> , 8,33 <sup>c</sup> ]
Interferon alfa-2b (z. B. Introna 25 Mio I.E., 2 St. PZN: 812494)	741,00 <sup>a</sup>	698,82 [1,77 <sup>b</sup> , 40,41 <sup>c</sup> ]
Peginterferon alfa-2a (z. B. Pegasys 90 mcg, 1 St. PZN: 5024206)	243,09 <sup>a</sup>	177,90 [1,77 <sup>b</sup> , 63,42 <sup>c</sup> ]
Peginterferon alfa-2a (z. B. Pegasys 180 mcg, 12 St. PZN: 3352610)	3362,36 <sup>a</sup>	3171,84 [1,77 <sup>b</sup> , 188,75 <sup>c</sup> ]
<b>Kortikosteroide</b>		
Prednisolon (z. B. Decortin H, 20 mg, 100 St. PZN: 3740068)	21,35 <sup>d</sup>	18,76 [1,77 <sup>b</sup> , 0,82 <sup>c</sup> ]
Prednison (z. B. Decortin, 20 mg, 100 St. PZN: 4689895)	29,01 <sup>d</sup>	25,82 [1,77 <sup>b</sup> , 1,42 <sup>c</sup> ]
<b>Myelosuppressive Therapie</b>		
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg, 100 St. PZN: 15613180)	82,90 <sup>a</sup>	77,72 [1,77 <sup>b</sup> , 3,41 <sup>c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>		
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg, 60 St. PZN: 12544142)	50,87 <sup>a</sup>	47,21 [1,77 <sup>b</sup> , 1,89 <sup>c</sup> ]
<sup>a</sup> Taxe-Verkaufspreis <sup>b</sup> Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V <sup>c</sup> Herstellerrabatt nach §130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b <sup>d</sup> Festbetrag  Abs.: Absatz; I.E.: Internationale Einheiten; mg: Milligramm, ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; St.: Stück		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 15.09.2021 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe Online 4.0 entnommen (<sup>28</sup>Lauer-Fischer GmbH, 2021). Es werden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Therapieempfehlung für die Behandlung von Erwachsenen mit HES vorliegt.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung (<sup>29</sup>GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Mepolizumab (Nucala 100 mg)*

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 1 St., PZN: 15815860/ 15815831/ 11329803 beträgt 1.274,38 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2018 abgelöst. Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 1.272,61 €.

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 3St., PZN: 15815877/ 15815848/ 11329849 beträgt 3.731,65 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2018 abgelöst. Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 3.729,88 €.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Immunsuppressiva***

#### *Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)*

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Azathioprin Hexal 50 mg (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg, 100 St. Filmtabletten, PZN: 3363915) beläuft sich auf 40,40 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (2,32 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 36,31 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Azathioprin Hexal 100 mg (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg, 100 St. Filmtabletten, PZN: 7504442) beläuft sich auf 57,74 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,69 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 52,28 €.

#### *Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)*

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Ciclosporin Pro Lösung 100 mg/ml (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung, 50 ml, PZN: 2725138) beläuft sich auf 193,54 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (14,43 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 177,34 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Ciclosporin Pro 100 mg (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg, 30 St. Weichkapseln, PZN: 2702798) beläuft sich auf 116,36 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (8,33 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 106,26 €.

#### *Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)*

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Introna 25 Mio. I.E. (Introna 25 Mio. I.E., 2 St. Injektions-/Infusionslösungen, PZN: 812494) beläuft sich auf 741,00 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (40,41 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 698,82 €.

*Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)*

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Pegasys 90 mcg (Pegasys 90 mcg, 1 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze, PZN: 5024206) beläuft sich auf 243,09 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (63,42 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 177,90 €.

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Pegasys 180 mcg (Pegasys 180 mcg, 12 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze, PZN: 3352610) beläuft sich auf 3.362,36 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (188,75 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 3.171,84 €.

***Kortikosteroide****Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)*

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Prednisolon 20 mg (z. B. Decortin H 20 mg, 100 St. Tabletten, PZN: 3740068) beläuft sich auf 21,35 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,82 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 18,76 €.

*Prednison (z. B. Decortin 20 mg)*

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Prednison 20 mg (z. B. Decortin 20 mg, 100 St. Tabletten, PZN: 4689895) beläuft sich auf 29,01 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (1,42 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 25,82 €.

***Myelosuppressive Therapie****Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)*

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Hydroxycarbamid Devatis 500 mg (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg, 100 St. Hartkapseln, PZN: 15613180) beläuft sich auf 82,90 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (3,41 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 77,72 €.

### ***Proteinkinaseinhibitor***

*Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)*

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung für Imatinib Cipla 100 mg (z. B. Imatinib Cipla 100 mg, 60 St. Hartkapseln, PZN: 12544142) beläuft sich auf 50,87 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (1,89 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 47,21 €.

#### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Keine	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Immunsuppressiva</b>				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	4 - 12
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	Kontrolle der Nierenfunktion	1	12
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12
		Bestimmung der Serumlipide	1	12
		Kalium-Bestimmung	1	12
		Magnesium-Bestimmung	1	12
		Harnsäure-Bestimmung	1	12
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Kontrolle der Nierenfunktion	1	12
<b>Kortikosteroide</b>				
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Keine	0	0
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Keine	0	0
<b>Myelosuppressive Therapie</b>				
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	52
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12
		Kontrolle der Nierenfunktion	1	12
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>				
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12
		Kontrolle der Nierenfunktion	1	12
CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

*Mepolizumab (Nucala 100 mg)*

Aus der Fachinformation von Mepolizumab gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (<sup>1</sup>EMA, 2021).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Immunsuppressiva***

*Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)*

Bei der Behandlung mit Azathioprin muss gemäß Fachinformation alle ein bis drei Monate, ein vollständiges Blutbild angefertigt werden. Während der Behandlung mit Azathioprin muss außerdem die Bestimmung der Leberfunktion engmaschig in monatlichen Abständen erfolgen (<sup>6</sup>Hexal, 2020;<sup>7</sup>Hexal, 2020).

*Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)*

Während der Behandlung mit Ciclosporin müssen die Patienten gemäß Fachinformation engmaschig in monatlichen Abständen beobachtet werden. Es muss regelmäßig eine Kontrolle der Nierenfunktion, Bestimmung der Leberfunktion, Bestimmung der Serumlipide, Kalium-Bestimmung, Magnesium-Bestimmung und Harnsäure-Bestimmung durchgeführt werden. Zusätzlich muss der Blutdruck in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (<sup>13</sup>TEVA GmbH, 2020). Für Blutdruckmessungen existiert jedoch keine eigenständige Ziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), diese sind bereits in der Grundpauschale EBM 03000 abgedeckt. Daher fallen hierfür im Rahmen der Anwendung von Ciclosporin keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (Stand 3. Quartal 2021, <sup>30</sup>KBV, 2021).

*Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)*

Während der Behandlung mit Interferon alfa-2b müssen die Patienten gemäß Fachinformation engmaschig in monatlichen Abständen beobachtet werden. Dazu zählt die regelmäßige Anfertigung eines vollständigen Blutbildes mit der üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchung (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin), welche bei allen Patienten sowohl vor als auch während jeder systemischen Behandlung in regelmäßigen Abständen mit Introna durchzuführen ist. Des Weiteren muss die Bestimmung der Leberfunktion in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (<sup>10</sup>MSD Sharp & Dohme GmbH, 2021).

*Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)*

Während der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a müssen die Patienten gemäß Fachinformation engmaschig in monatlichen Abständen beobachtet werden. Dazu zählt die

regelmäßige Anfertigung eines vollständigen Blutstatus. Im Verlauf der Therapie müssen zusätzliche Tests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (einschließlich Blutzuckerkontrolle). Des Weiteren muss eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen. Unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung sollten die Patienten überwacht werden, und bei Auftreten von Nebenwirkungen muss die Dosierung von Pegasys entsprechend reduziert werden (<sup>12</sup>Roche Pharma AG, 2021).

### ***Kortikosteroide***

*Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)*

Aus der Fachinformation von Prednisolon ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (<sup>8</sup>Merck Serono GmbH, 2021).

*Prednison (z. B. Decortin 20 mg)*

Aus der Fachinformation von Prednison ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (<sup>9</sup>Merck Serono GmbH, 2021).

### ***Myelosuppressive Therapie***

*Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)*

Während der Therapie mit Hydroxycarbamid muss gemäß Fachinformation ein vollständiger Blutstatus (einschließlich Bestimmung des Hämoglobingehalts, die Anzahl der Leukozyten und die Anzahl der Thrombozyten) mindestens einmal pro Woche erstellt werden. Des Weiteren muss die Bestimmung der Leberfunktion regelmäßig erfolgen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen gibt es keine Erfahrungswerte zu spezifischen Dosisanpassungen. Eine regelmäßige Überwachung der Blutparameter wird empfohlen. Darüber hinaus muss bei den Patienten während der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß Fachinformation engmaschig in monatlichen Abständen eine Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen. Da Hydroxycarbamid zu einem großen Teil renal ausgeschieden wird, empfiehlt die Fachinformation eine Dosisreduzierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance  $\leq 60$  ml/min soll gemäß Fachinformation die initiale Hydroxycarbamid Dosis um 50% reduziert werden. Diese Patienten sollten gemäß Fachinformation engmaschig überwacht werden (<sup>5</sup>Devatis GmbH, 2021).

### ***Proteinkinaseinhibitor***

*Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)*

Während der Therapie mit Imatinib muss gemäß Fachinformation das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Zusätzlich muss die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase) in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Eine Langzeitbehandlung mit Imatinib kann mit einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion einhergehen. Die Nierenfunktion sollte daher vor Beginn der Therapie bestimmt und während

der Therapie engmaschig überwacht werden, wobei besonders auf Patienten geachtet werden muss, die Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz aufweisen (<sup>11</sup>Novartis, 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM: 32122)	1,10
Kalium (EBM: 32081)	0,25
Magnesium (EBM: 32248)	1,40
Harnsäure (EBM: 32064)	0,25
<b>Bestimmung der Leberfunktion</b>	<b>4,90</b>
Bilirubin gesamt (EBM: 32058)	0,25
AP (EBM: 32068)	0,25
GOT (EBM: 32069)	0,25
GPT (EBM: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
LDH (EBM: 32075)	0,25
Albumin (EBM: 32435)	3,40
<b>Kontrolle der Nierenfunktion</b>	<b>10,50</b>
Harnstoff (EBM: 32065)	0,25
Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM: 32066)	0,25
Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium Clearance (EBM: 32197)	10,00
<b>Bestimmung der Serumlipide</b>	<b>0,50</b>
Cholesterin (EBM: 32060)	0,25
Triglyceride (EBM: 32063)	0,25
AP: Alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; LDH: Laktatdehydrogenase	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) für die in Tabelle 3-17 dargestellten Untersuchungen aus der EBM-Version des 3. Quartals 2021 herangezogen (<sup>30</sup>KBV, 2021). Laut EBM-Katalog 2021 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Kontrolle des vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, inklusive Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung, und Mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten, ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32122 gelistet und einer Vergütung in Höhe von 1,10 € zugeordnet (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Bestimmung des Kalium-Werts ist im EBM unter der Ziffer 32081 gelistet und einer Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Bestimmung des Magnesium-Werts ist im EBM unter der Ziffer 32248 gelistet und einer Vergütung in Höhe von 1,40 € zugeordnet (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Bestimmung des Harnsäure-Werts ist im EBM unter der Ziffer 32064 gelistet und einer Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Bestimmung der Leberfunktion setzt sich aus folgenden im EBM gelisteten Leistungen zusammen: Die Bestimmung des Bilirubin-Werts (EBM-Ziffer 32058), des AP-Werts (EBM-Ziffer 32068), des GOT-Werts (EBM-Ziffer 32069), des GPT-Werts (EBM-Ziffer 32070), des Gamma-GT-Werts (EBM-Ziffer 32071), des LDH-Werts (EBM-Ziffer 32075), welche jeweils mit einer Vergütung in Höhe von 0,25 € versehen sind sowie die Bestimmung des Albumin-Werts (EBM-Ziffer 32435), welche mit einer Vergütung in Höhe von 3,40 € versehen ist (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Kontrolle der Nierenfunktion setzt sich aus folgenden im EBM gelisteten Leistungen zusammen: Die Kontrolle des Harnstoff-Werts (EBM-Ziffer 32065), welche mit einer Vergütung in Höhe von 0,25 € versehen ist, die Kontrolle des Kreatinin-Werts anhand der Jaffé-Methode (EBM-Ziffer 32066), welche mit einer Vergütung in Höhe von 0,25 € versehen ist und die Kontrolle des Harnstoff-, Phosphat- und/ oder Calcium Clearance-Werts (EBM-Ziffer 32197), welche mit einer Vergütung in Höhe von 10,00 € versehen ist (<sup>30</sup>KBV, 2021).

Die Bestimmung der Serumlipide setzt sich aus folgenden im EBM gelisteten Leistungen zusammen: Die Bestimmung des Cholesterin-Werts (EBM-Ziffer 32060), welche mit einer Vergütung in Höhe von 0,25 € versehen ist und die Bestimmung des Triglyceride-Werts (EBM-Ziffer 32063), welche mit einer Vergütung in Höhe von 0,25 € versehen ist, subsummiert (<sup>30</sup>KBV, 2021).

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und*

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Immunsuppressiva</b>			
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	4,40 -13,20
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	Kontrolle der Nierenfunktion	126,00
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80
		Bestimmung der Serumlipide	6,00
		Kalium-Bestimmung	3,00
		Magnesium-Bestimmung	16,80
		Harnsäure-Bestimmung	3,00
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Kontrolle der Nierenfunktion	126,00
<b>Kortikosteroide</b>			
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Keine	Keine
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Keine	Keine
<b>Myelosuppressive Therapie</b>			
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	57,20
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80
		Kontrolle der Nierenfunktion	126,00
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>			
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/ oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80
		Kontrolle der Nierenfunktion	126,00
CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	48.488,44	Keine	Keine	48.488,44
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Immunsuppressiva</b>					
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 100 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	190,82 - 323,35	63,20 - 72,00	Keine	254,02 - 395,35
Ciclosporin (z. B. Ciclosporin Pro 100 mg bzw. Lösung 100 mg/ml)	Erwachsene Patienten mit HES	1.941,87 - 6.464,15	213,60	Keine	2.155,47 - 6.677,75
Interferon alfa-2b (Introna 25 Mio. I.E.)	Erwachsene Patienten mit HES	2.180,32 - 31.883,66	72,00	Keine	2.252,32 - 31.955,66
Peginterferon alfa-2a (Pegasys 90 mcg bzw. 180 mcg)	Erwachsene Patienten mit HES	9.250,80 <sup>a</sup> - 13.744,64	139,20	Keine	9.390,00 <sup>a</sup> - 13.883,84

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Kortikosteroide</b>					
Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	136,95 - 513,56	Keine	Keine	136,95 - 513,56
Prednison (z. B. Decortin 20 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	376,97	Keine	Keine	376,97
<b>Myelosuppressive Therapie</b>					
Hydroxycarbamid (z. B. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg)	Erwachsene Patienten mit HES	283,68 - 1.702,07	242,00	Keine	525,68 - 1.944,07
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>					
Imatinib (z. B. Imatinib Cipla 100 mg)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HES und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	287,19 - 1.148,78	198,00	Keine	485,19 - 1.346,78
<p>Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Unter- und Obergrenze) wurde jeweils die günstigste Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden behandlungsrelevanten Dosierungen herangezogen.</p> <p>a: Die Berechnung der Untergrenze mit einer Dosis von 45 mcg pro Woche wurde mit Verwurf berechnet, da die verfügbare Fertigspritze mit der geringsten Dosis 90 mcg enthält.</p> <p>CEL: Chronische eosinophile Leukämie; FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>: Fip1-like1-Tyrosinkinasefusionsgen; HES: Hypereosinophiles Syndrom; I.E.: Internationale Einheiten; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p>					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-20 wurde auf Basis des in Tabelle 3-15 dargestellten Jahresverbrauchs pro Patient die Anzahl der erforderlichen Packungen ermittelt. Darauf basierend erfolgte die Berechnung der Arzneimittelkosten durch Multiplikation der Anzahl der erforderlichen Packungen mit den Kosten pro wirtschaftlichste Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die anschließende Addition der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sowie der Addition der Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr (<sup>31</sup>GSK, 2021).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets HES**

Seit dem 02.12.2015 bzw. dem 27.08.2018 ist Mepolizumab bereits angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. Durch die Indikationserweiterungen ist Mepolizumab zudem angezeigt als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache. Des Weiteren ist Mepolizumab mit der Anwendungsgebietserweiterung angezeigt als Zusatzbehandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann sowie als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (<sup>1</sup>EMA, 2021).

Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschriebene GKV-Routinedatenanalyse hat gezeigt, dass der Anteil von erwachsenen Eosinophilie Patienten, die ebenfalls unter Asthma leiden, bei 54,74% liegt. Innerhalb der im vorliegenden Dossier erörterten Studie 200622 liegt der Anteil der darin untersuchten HES Patienten, die zu Baseline eine Asthma-Medikation einnahmen bei 26,00% (<sup>32</sup>GSK, 2020).

Zudem konnte anhand der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) gezeigt werden, dass 29,38% der Eosinophilie Patienten zusätzlich mit Nasenpolypen und 6,64% der Eosinophilie Patienten mit EGPA diagnostiziert wurden (<sup>33</sup>Häckl, et al., 2021).

Basierend auf diesen Erkenntnissen kann geschlussfolgert werden, dass einige Patienten, die aufgrund ihres HES für eine Therapie mit Nucala geeignet wären, insbesondere bedingt durch die Asthma-Komorbidität bereits mit Nucala therapiert werden. Folglich ist der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet HES tendenziell geringer einzustufen.

### **Kontraindikationen**

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels (<sup>1</sup>EMA, 2021).

### **Therapieabbrüche**

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Insgesamt brach lediglich 1 Patient, der mit Mepolizumab behandelt wurde, die Studie 200622 aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) vorzeitig ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Da sich diese Rate aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesem Wert ausgegangen.

### **Patientenpräferenzen**

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Im Regelfall findet die Verordnung von Mepolizumab im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil, der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten, mit Mepolizumab behandelt werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), den Fachinformationen, der Fachliteratur, der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

Zudem wurde in Abschnitt 3.3.6 die durch GSK beauftragte GKV-Routinedatenanalyse (Auswertung von Abrechnungsdaten Gesetzlicher Krankenkassen), deren Methodik in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 erläutert wird, herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-171. 2019 11.12.2019.

3. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. Hematology, ASH Education Program. 2018; 2018(1): 326-31.
4. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. PegIntron - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2021.
5. Devatis GmbH. Hydroxycarbamid Devatis 500 mg Hartkapseln 2021 28.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015114>.
6. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten, Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten 2020 30.09.2020.
7. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten, Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten 2020 28.09.2021.
8. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 28.09.2021.
9. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® 5 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 29.09.2021.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation IntronA® 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung, IntronA® 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung 2021 29.09.2021.
11. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Glivec® 100 mg Filmtabletten, Glivec® 400 mg Filmtabletten 2020 28.09.2021.
12. Roche Pharma AG. Pegasys® 90 Mikrogramm, 135 Mikrogramm, 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
2021 28.09.2021.
13. TEVA GmbH. Ciclosporin Pro 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln, Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen 2020 29.09.2021.
14. Menz V; Drude L; Schönian U; Herzum M; Bethge C; Maisch B. Endocarditis fibroplastica Löffler mit gleichzeitiger infektiöser Endocarditis. Herz. 1994; 19(3): 138-43.

15. Matucci A; Liotta F; Vivarelli E; Dies L; Annunziato F; Piccinni MP, et al. Efficacy and Safety of Mepolizumab (Anti-Interleukin-5) Treatment in Gleich's Syndrome. *Front Immunol.* 2018; 9: 1198.
16. Ogbogu PU; Bochner BS; Butterfield JH; Gleich GJ; Huss-Marp J; Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(6): 1319-25.e3.
17. Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndromes with prednisone, hydroxyurea, and interferon. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27(3): 493-518.
18. Hellmich B; Flossmann O; Gross WL; Bacon P; Cohen-Tervaert JW; Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007; 66(5): 605-17.
19. Choi C; Moller D; Tan J; Dou C; Peterson EA; Medvedev N, et al. Pegylated interferon alpha 2a is an effective and well-tolerated treatment option for lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology.* 2020; 188(5): e68-e72.
20. Butterfield JH; Weiler CR. Treatment of hypereosinophilic syndromes-the first 100 years. *Semin Hematol.* 2012; 49(2): 182-91.
21. Tan S; Takano A; Ho A; Tan K. Asthmatic adult with marked blood eosinophilia: Is it truly asthma? *BMJ Case Reports.* 2018; 2018: bcr-2017-222344.
22. Aulbert W; Kobbe R; Breuer C; Briem-Richter A; Schäfer H; Brinkert F, et al. Hypereosinophilic Syndrome After Liver Transplantation: A Case Report and a Review of the Literature. *Transplantation.* 2017; 101(5): e166-e9.
23. Alzayer H; Hasan MA. Hypereosinophilic vasculitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(17): e15392.
24. Khalid F; Holguin F. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome in an Elderly Female: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 381-4.

25. Bulnes JF; Lasso M; Díaz MA; Sandoval V; Varas P; Saavedra R, et al. A 45-Year-Old Man With Progressive Dyspnea, Chest Pain, and Hypereosinophilia. *Chest*. 2019; 155(5): e149-e54.
26. Klion AD; Bochner BS; Gleich GJ; Nutman TB; Rothenberg ME; Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(6): 1292-302.
27. Hellmich B; Holl-Ulrich K; Gross W. Hypereosinophiles Syndrom: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007; 132: 1892-6.
28. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauertaxe HES 2021 05.10.2021. Available from: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
29. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen; DAV, Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 14.08.2018. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf).
30. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 3. Quartal 2021 2021 24.09.2021. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
31. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten HES. 2021 13.10.2021.
32. GSK, GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (HES-200622\_!Study-Report-amend1). 2020 11.05.2020.
33. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021).

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.**

*„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, EGPA oder HES verschrieben werden“ (siehe Abschnitt 4.2. <sup>1</sup>EMA, 2021).*

*„Nucala 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 Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde“ (siehe Abschnitt 4.2 <sup>1</sup>EMA, 2021).*

*„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.“ (siehe Abschnitt 4.2 <sup>1</sup>EMA, 2021).*

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik von Mepolizumab.

#### **Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen**

*„Nucala 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 Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde“ (siehe Abschnitt 4.2 <sup>1</sup>EMA, 2021).*

**Dosierung und Art der Anwendung** (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, EGPA oder HES verschrieben werden.*

### Dosierung

#### HES

##### *Erwachsene*

*Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.*

*Nucala 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 Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.*

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

*Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).*

##### *Nieren- und Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).*

##### *Kinder und Jugendliche*

#### HES

### Kinder unter 18 Jahren

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.*

*Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.*

### Art der Anwendung

*Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.*

*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.*

*Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel. Eine den Patienten betreuende Person kann Nucala auch in den Oberarm injizieren.*

*Bei Dosierungen, die mehr als eine Injektion erfordern, wird empfohlen, jede Injektion im Abstand von mindestens 5 cm zu verabreichen.*

*Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.“*

**Gegenanzeigen** (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

### „Rückverfolgbarkeit

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

### Asthma-Exazerbationen

*Mepolizumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden.*

*Während der Behandlung kann es zu Asthma-bedingten Symptomen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert.*

### Kortikosteroide

*Nach Beginn der Therapie mit Mepolizumab wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.*

### Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

*Nach der Verabreichung von Mepolizumab traten akute und verzögerte systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie) auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).*

*Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, erfolgen.*

### Parasitäre Infektionen

*Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Mepolizumab eine Infektion erleiden und nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.*

### Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

*Nucala wurde bei Patienten mit organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).*

### Lebensbedrohliches HES

*Nucala wurde bei Patienten mit lebensbedrohlichen Manifestationen des HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).*

### Sonstige Bestandteile

*Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.*

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln** (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.“*

*Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z. B.*

*IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450-Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.“*

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

#### „Schwangerschaft

*Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.*

*Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.*

*Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.*

#### Stillzeit

*Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.*

*Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.*

#### Fertilität

*Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).“*

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen** (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

„Nucala hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

**Nebenwirkungen** (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

HES

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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

HES

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, 32-wöchigen Studie bei Patienten mit HES, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 54), wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen zu denen festgestellt, die in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma berichtet wurden.

Das Sicherheitsprofil von Mepolizumab bei HES-Patienten (n = 102), die an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie teilnahmen, war mit dem Sicherheitsprofil der Patienten in der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Studie vergleichbar.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasale Kongestion	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Ekzem</i>	<i>Häufig</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<i>Rückenschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber</i>	<i>Häufig</i>

\* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4.

\*\* Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung.

\*\*\* Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen bei Patienten in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma, waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei HES

In der 32-wöchigen, placebokontrollierten Studie berichtete ein Patient (2 %) eine systemische (sonstige) Reaktion in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt (multifokale Hautreaktion), und kein Patient in der Placebogruppe.

##### Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

###### *HES*

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Brennen, Juckreiz) bei 7 % der Patienten auf, die Mepolizumab 300 mg erhielten, verglichen mit 4 % der Patienten, die Placebo erhielten.

## Kinder und Jugendliche

### HES

*Vier Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in die placebokontrollierte Studie 200622 aufgenommen. Über 32 Wochen erhielten ein Jugendlicher 300 mg Mepolizumab und drei Jugendliche Placebo. Alle vier Jugendlichen nahmen an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie 205203 teil (siehe Abschnitt 5.1).*

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

*Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.*“

### **Überdosierung** (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„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** (siehe Abschnitt 6.4 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).*

*Nicht einfrieren.*

*In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*

*Falls erforderlich, können der Fertigpen und die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen werden und in der ungeöffneten Originalverpackung für bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze, wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen haben.*

*Nachdem die Packung geöffnet wurde, muss der Fertigpen oder die Fertigspritze innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze, wenn innerhalb von 8 Stunden keine Verabreichung erfolgt ist.*“

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung** (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation <sup>1</sup>EMA, 2021)

*„Vor Verabreichung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung sollte klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun sein. Falls die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält, darf die Lösung nicht verwendet werden.*

*Nach Entnahme des Fertigpens oder der Fertigspritze aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.*

*Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden am Ende der Packungsbeilage gegeben.*

Entsorgung

*Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“*

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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 (<sup>2</sup>EMA, 2021).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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 (<sup>3</sup>GSK, 2020).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Mepolizumab (Nucala) umgesetzt sind (<sup>1</sup>EMA, 2021).

Tabelle 3-21: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle unter „Part V: Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities) - V.3. Summary of risk minimisation measures“ des „Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan“.)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<p>Sicherheitsbedenken 1</p> <p>Systemische Reaktionen inklusive Anaphylaxie</p>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Äquivalenter Wortlaut ist in der Packungsbeilage in Abschnitt 2 und Abschnitt 4 enthalten.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</b></p> <p>Wie Standard für alle GSK-Produkte, wird ein zielgerichteter Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen /Anaphylaxie verwendet.</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>keine</p>
<p>Sicherheitsbedenken 2</p> <p>Potenzielles Risiko von Veränderungen in der Immunantwort (Malignitäten)</p>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine Maßnahmen vorgeschlagen.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>keine</p>
<p>Sicherheitsbedenken 3</p> <p>Potenzielles Risiko von Veränderungen in der kardiovaskulären Sicherheit</p>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine Maßnahmen vorgeschlagen.</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</b></p> <p>Um dieses potenzielle Risiko weiter zu bewerten, wird ein zielgerichteter</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von MI/ Instabiler Angina pectoris, zerebraler Gefäßunfall / vorübergehender ischämischer Anfall, tiefe Venenthrombose/Lungenentzündung, Embolie und periphere arterielle Thromboembolie verwendet.  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> keine
Sicherheitsbedenken 4  Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, der Fachinformation unterrichtet die Verordner über die nichtklinischen Reproduktionstoxizitätsdaten, die über Nucala verfügbar sind.  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</b> Keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Die Mepolizumab Schwangerschaftsexpositionsstudie (200870): eine VAMPSS-Post-Marketing Überwachungsstudie zur Sicherheit von Mepolizumab während der Schwangerschaft.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation von Mepolizumab benannten hinausgehen, bekannt (<sup>2</sup>EMA, 2021).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fachinformation, sowie Anhang I und Anhang IIB-D der Produktinformationstexte von Mepolizumab für die Informationsbeschaffung herangezogen (<sup>1</sup>EMA, 2021;<sup>2</sup>EMA, 2021). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer 7.2) bei der Informationsbeschaffung verwendet (<sup>3</sup>GSK, 2020).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

2. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR, final Draft). 2021 16.09.2021.

3. GSK, GlaxoSmithKline. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for NUCALA (mepolizumab). 2020 23.06.2020.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Nicht zutreffend.		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Laut der aktuellen Fachinformationen (Stand November 2021) werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Nucala angeführt (<sup>1</sup>EMA, 2021).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Laut der aktuellen Fachinformationen bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen (<sup>1</sup>EMA, 2021).

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version des 3. Quartals 2021 verwendet (<sup>2</sup>KBV, 2021).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Laut der aktuellen Fachinformationen bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen (<sup>1</sup>EMA, 2021).

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 3. Quartal 2021 2021 24.09.2021. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.