

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 B

*Schubförmig remittierende oder refraktäre eosinophile
Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)*

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
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	113
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	113
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	113
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Definitionen und Klassifikationskriterien der EGPA, 1951-2012.....	16
Tabelle 3-2: Inzidenz von Patienten mit EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019.....	27
Tabelle 3-3: Inzidenz von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019.....	28
Tabelle 3-4: Prävalenz von Patienten mit EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019.....	29
Tabelle 3-5: Prävalenz von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019.....	29
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Epidemiologie der Zielpopulation – Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019.....	30
Tabelle 3-7: Entwicklung der Zielpopulation mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.....	32
Tabelle 3-8: Entwicklung der GKV-Population mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	81
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	88
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	91
Tabelle 3-19: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung.....	110
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Hauptsächliche Organbeteiligungen bei EGPA	14
Abbildung 3-2: Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ANCA-AAV	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-assoziierten Vaskulitis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C	Celsius
CAGR	Compound Annual Growth Rate
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
cm	Zentimeter
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CYP450	Cytochrom P450
DE	Deutschland
DRG	Diagnosis-Related Groups
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstab
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FFS	Five-Factor-Scores
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSK	GlaxoSmithKline
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)
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
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KO	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
M2Q	In zwei verschiedenen Quartalen
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO-ANCA	Myeloperoxidase-anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
MTX	Methotrexat
n	Anzahl an Patienten
n.b.	Nicht berechenbar
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OCS	Orale Kortikosteroide
PR3-ANCA	Proteinase 3-anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PSUR	Periodic Safety Update Reports

PSV	Primäre systemische Vaskulitis
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
SCS	Systemische Kortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SLR	Systematische Literaturreview
SmPC	Summary of Product Characteristics
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WIG2	Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Zusatzbehandlung bei Patienten[#] ab sechs Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) lautet gemäß G-BA:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs (¹G-BA, 2021)

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. Erstmals fand am 17. November 2016 ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2016-B-121 statt (²G-BA, 2016). Der G-BA legte für das damalige Anwendungsgebiet „Mepolizumab ist indiziert zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (vormals Churg-Strauss-Syndrom)“ folgende ZVT fest:

- orale Kortikosteroide (OCS) (²G-BA, 2016).

Außerdem wurde festgelegt, dass in Abhängigkeit der Symptomatik und des Schweregrades der Erkrankung ggf. eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe des Arztes angezeigt ist (²G-BA, 2016).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (²G-BA, 2016).

Mit Schreiben vom 22. November 2016 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK (³G-BA, 2016). Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 6. Dezember 2016 an den G-BA zurückgesandt (⁴GSK, 2016). Die Darstellungen der Position von GSK wurden zum Teil ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 19. Dezember 2016 an GSK gesendet (²G-BA, 2016).

[#] 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.

Am 30. November 2017 fand ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2017-B-225). Im Rahmen des Gesprächs bestimmte der G-BA die folgende ZVT für das Anwendungsgebiet „Mepolizumab ist indiziert als Zusatztherapie zu Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern älter als 6 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“:

- eine Basistherapie mit OCS (⁵G-BA, 2017).

Außerdem wurde festgelegt, dass in Abhängigkeit der Symptomatik und des Schweregrades der Erkrankung ggf. eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe des Arztes angezeigt ist (⁵G-BA, 2017).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (⁵G-BA, 2017).

Mit Schreiben vom 5. Dezember 2017 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK (⁶G-BA, 2017). Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 18. Dezember 2017 an den G-BA zurückgesandt (⁷GSK, 2017). Die Darstellungen der Position von GSK wurden zum Teil ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 19. Dezember 2017 an GSK gesendet (⁵G-BA, 2017).

Am 04. Dezember 2020 fand ein drittes Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-287). Im Rahmen des Gesprächs bestimmte der G-BA die ZVT, die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift vom 26. Januar 2021 zum o.g. Beratungsgespräch vom 04. Dezember 2020 entnommen werden (¹G-BA, 2021).

Im Anwendungsgebiet sind systemische Kortikosteroide (SCS) (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche zugelassen. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt gemäß G-BA eine Plasmapherese in Betracht. Allerdings wird diese nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen, da sie nur in der Akuttherapie bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung erwogen werden kann. Gemäß der Leitlinien und der Stellungnahme der Fachgesellschaften wird die Therapie der EGPA in zwei Phasen unterteilt: Induktionsphase und Erhaltungsphase. Die Behandlungsoptionen sollen sich wesentlich nach dem Schweregrad der Erkrankung richten. Entscheidend für die Wahl der Therapie ist, ob ein organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt. Obwohl Immunsuppressiva im Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden diese im Versorgungsalltag in Kombination mit Kortikosteroiden häufig angewandt. Die vom G-BA genannten Immunsuppressiva sind Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin. Die Recherche des G-BA zur ZVT hat eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln ergeben. Für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren sowie Jugendlichen mit EGPA wird es als gerechtfertigt angesehen, für Kinder und Jugendliche, die ZVT analog zu Erwachsenen zu bestimmen (¹G-BA, 2021).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (¹G-BA, 2021).

Mit Schreiben vom 17. Dezember 2020 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK (⁸G-BA, 2020). Es wurden keine Änderungswünsche von GSK zurückgesandt und die finale Fassung der Niederschrift wurde mit dem Schreiben des G-BA vom 26. Januar 2021 an GSK gesendet (¹G-BA, 2021).

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 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 vom 04. Dezember 2020 mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (¹G-BA, 2021).

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

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 17. November 2016, zum 30. November 2017 sowie der aus dem dritten Beratungsgespräch resultierenden finalen Niederschrift vom 4. Dezember 2020 entnommen (¹G-BA, 2021;²G-BA, 2016;³G-BA, 2016).

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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-287 Mepolizumab zur Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2021 26.01.2021.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-121 Mepolizumab zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). 2016 19.12.2016.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. (vorläufige) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-121 Mepolizumab zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2016 22.11.2016.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Kommentare GSK zur vorläufigen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch Mepolizumab EGPA vom 17.11.2016. 2016 17.11.2016.
5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-225 Mepolizumab zur Behandlung der EGPA. 2017 19.12.2017.
6. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. (vorläufige) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-225 Mepolizumab zur Behandlung der EGPA. 2017 05.12.2017.
7. GSK, GlaxoSmithKline. Kommentare zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-225 Mepolizumab zur Behandlung der EGPA. 2017 18.12.2017.
8. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-8-287 Mepolizumab zur Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2020 17.12.2020.

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 der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Überblick über die Erkrankung

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), vormals Churg-Strauss-Syndrom genannt, ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung und gekennzeichnet durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebeeosinophilie mit Organbeteiligung und Vaskulitis der kleinen Gefäße (¹Trivioli, et al., 2020). EGPA wird als idiopathische Erkrankung angesehen mit vielen möglichen beeinflussenden Faktoren wie Allergene, Medikamente, Infektionen und genetische Prädisposition (²Raffray, et al., 2018).

Die Erkrankung ist durch häufige Schübe gekennzeichnet, die zu fortschreitenden irreversiblen Organschäden und schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen führen und erhebliche Auswirkungen auf das alltägliche Leben der betroffenen Patienten mit sich bringen können (³Baldini, et al., 2015; ⁴Basu, et al., 2014; ⁵Benarous, et al., 2017; ⁶Dunogué, et al., 2011; ⁷Mukhtyar, et al., 2008).

Seit dem Jahr 2012 wird die EGPA nach der „Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides“ neben der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) und der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) der Gruppe der Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-assoziierten Vaskulitiden (ANCA-AAV) zugeordnet (⁸Jennette, et al., 2013). ANCA-AAV sind eine heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die eine Inflammation der Gefäße verursachen, mit zahlreichen Manifestationen (⁹Qasim, 2021). ANCA-AAV sind nekrotisierende Vaskulitiden mit wenig oder keinen Immunablagerungen, Prädominanz der kleinen Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien), und ANCA spezifisch für Myeloperoxidase (MPO-ANCA) oder Proteinase 3 (PR3-ANCA) (⁸Jennette, et al., 2013). Biopsien sind nicht immer möglich und in Biopsien ist auch nicht immer eine Vaskulitis nachweisbar (¹Trivioli, et al., 2020).

Epidemiologische Daten zu EGPA sind selten und unterliegen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie verschiedener methodischer Herangehensweisen großen Spannweiten. In den USA wird von einer Prävalenz von 0,32 bis 0,59 pro 100.000 Personen (2010-2014)

ausgegangen. Die Inzidenz wird auf bis zu 0,42 neue Fälle pro 100.000 Personen geschätzt (siehe Abschnitte 3.2.3, 3.2.4) (¹⁰Ennis, et al., 2019; ¹¹Gokhale, et al., 2021; ¹²Watts, et al., 2000).

Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild der EGPA ist sehr unterschiedlich. Mögliche Erscheinungsformen der EGPA, einschließlich derjenigen, die mit einer Organbeteiligung einhergehen, sind in Abbildung 3-1 dargestellt. Der Name EGPA unterstreicht die Prädominanz der Eosinophilen im Blut und im Gewebe. EGPA ist eine eosinophilenreiche, nekrotisierende granulomatöse Entzündung, bei der häufig der Respirationstrakt beteiligt ist, die nekrotisierende Vaskulitis häufig die kleinen und mittleren Gefäße betrifft und eine Assoziation mit Eosinophilie und Asthma besteht. Asthma haben 95-100% der Patienten (¹Trivioli, et al., 2020). Das Asthma ist schwer und spricht auf konventionelle Therapie nicht an (¹³Chakraborty, 2021). Es sind oft langanhaltend systemische Steroide notwendig. Es wurde eine hohe Prävalenz von steroidbedingten Nebenwirkungen beschrieben, inklusive Diabetes mellitus, Myopathie, Osteoporose, vertebrale Frakturen und Osteonekrose des Hüftkopfes.

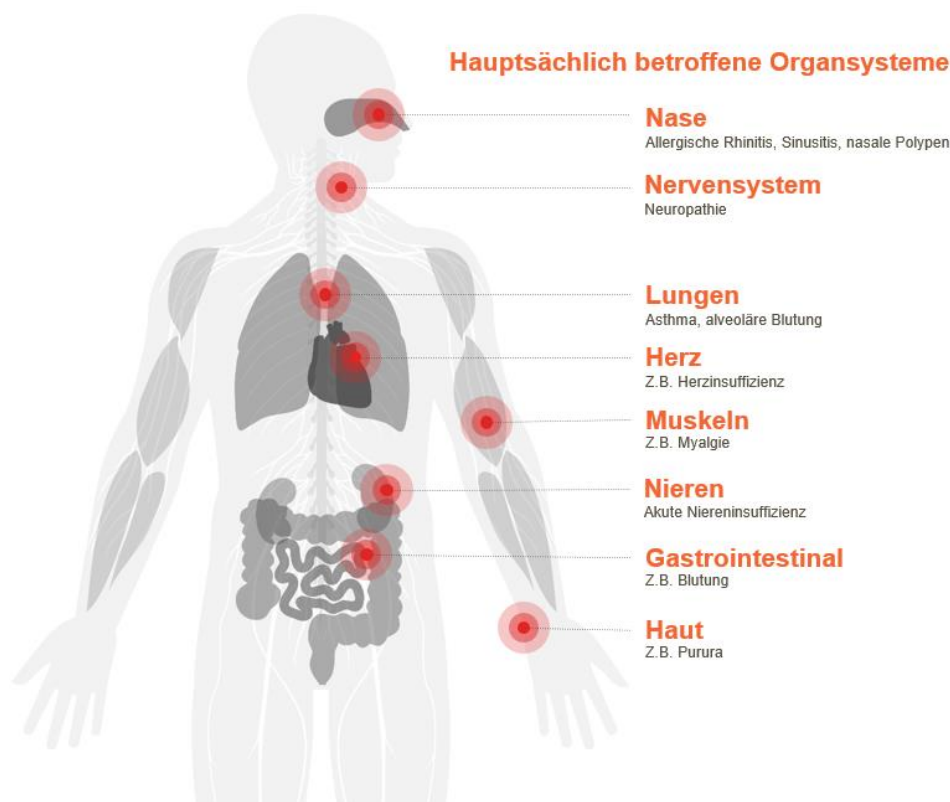


Abbildung 3-1: Hauptsächlichste Organbeteiligungen bei EGPA

(Modifiziert nach ¹⁴Gioffredi, et al., 2014; ¹⁵Greco, et al., 2015; ¹⁶Vaglio, et al., 2013)

Bei der EGPA kommen zahlreiche nasale Symptome vor wie Epistaxis, nasale Obstruktion, Krustenbildung, Ausfluss, brennende Schmerzen in der sinunasalen Region, Kopfschmerzen, Hörverlust und Ohrenschmerzen (¹⁷Raffray, et al., 2020). Die Beschwerden treten

typischerweise bei chronischer Rhinosinusitis (CRS) auf und häufig zusammen mit Nasenpolypen (CRSwNP). Eine komorbide CRSwNP besteht bei 51 bis 78% der Patienten (¹Trivioli, et al., 2020). Die Polypen rezidivieren typischerweise nach chirurgischer Intervention und sind differentialdiagnostisch hilfreich zur Abgrenzung der EGPA vom hypereosinophilen Syndrom (HES) (¹⁸Isozaki, et al., 2020).

Kardiale Beeinträchtigungen sind mit 30-45% der Patienten ebenfalls häufig (²Raffray, et al., 2018). Die häufigste Manifestation ist die Kardiomyopathie durch die endomyokardiale eosinophile Infiltration. Gastrointestinale Beteiligung ist seltener und beinhaltet unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen und Durchfall oder kleinere Blutungen. Auffälligkeit im Urin wie milde Proteinurie und Mikrohämaturie kommen bei einem Viertel der EGPA-Patienten vor. Eine Rapid-Progressive-Glomerulonephritis wird bei 5% der Fälle gesehen (¹⁷Raffray, et al., 2020).

Die Symptome der EGPA haben erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. In einer Reihe von Studien wurde festgestellt, dass Patienten mit EGPA eine deutlich niedrigere Lebensqualität haben als eine allgemeine alters-adjustierte Vergleichskohorte (⁴Basu, et al., 2014;¹⁹Carpenter, et al., 2009;²⁰Carpenter, et al., 2011;²¹Koutantji, et al., 2003;²²Suka, et al., 2012). Fatigue gehört ebenfalls zu den schwerwiegenderen Beschwerden von EGPA-Patienten und trägt ebenfalls zu einer reduzierten Lebensqualität bei (⁴Basu, et al., 2014;²³Basu, et al., 2010).

Klassifikationen und Diagnostik der Erkrankung

Die EGPA ist gekennzeichnet durch Asthma, Eosinophilie und granulomatöse Entzündung mit Anzeichen einer Vaskulitis, die mehrere extrapulmonale Organe betrifft (⁶Dunogué, et al., 2011;¹²Watts, et al., 2000;²⁴Baldini, et al., 2010). Mehrere Definitionen und/oder Klassifizierungssysteme wurden für EGPA (und andere primäre systemische Vaskulitiden [PSV]) entwickelt, darunter die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990, die Lanham-Kriterien von 1984 (auch bekannt als Hammersmith-Kriterien) und die Definitionen der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) (siehe Tabelle 3-1).

Die Rolle von ANCA bei der EGPA ist weiterhin unklar, vor allem die Assoziation zwischen ANCA und der eosinophilen Inflammation (²⁵Furuta, et al., 2019). Erhöhte ANCA liegen nur bei 30 bis 40% der Patienten mit EGPA vor (¹Trivioli, et al., 2020). Jedoch kommen ANCA häufiger vor, wenn gleichzeitig eine Glomerulonephritis vorliegt (⁸Jennette, et al., 2013). Nach dem ANCA-Status werden klinisch-pathologisch zwei Phänotypen unterschieden, die ANCA-positive Form mit vaskulitischen Läsionen und die ANCA-negative Form mit prominenter eosinophilenbedingter Organbeteiligung (¹Trivioli, et al., 2020). Die ANCA-positiven Patienten zeigen auch klinisch eher die Zeichen einer Vaskulitis, nämlich Glomerulonephritis, Purpura und Neuropathie, während die ANCA-negativen Patienten häufiger Kardiomyopathien, gastrointestinale Beteiligungen und Lungeninfiltrate haben.

Tabelle 3-1: Definitionen und Klassifikationskriterien der EGPA, 1951-2012

Merkmal	Churg-Strauss¹, 1951	Lanham¹, 1984	ACR², 1990	CHCC¹, 1994	CHCC¹, 2012
Asthma	+	+	+	+	+
Bluteosinophilie	+	+	+	+	+
Gewebeeosinophilie	+		+	+	+
Vaskulitis	+	+ ³		+	+
Granulom	+				+
Nekrose	+				+
Neuropathie			+		
Lungeninfiltrate			+		
Anomalie der Nasennebenhöhle			+		+
ANCA					+
Die CHCC-Definitionen sind Nomenklatorsysteme und wurden nicht als Klassifizierungs- und/oder Diagnosekriterien entwickelt. ¹ Alle mit „+“ markierten Merkmale müssen vorhanden sein. ² Die Diagnose einer Vaskulitis muss bereits vorliegen und 4 der 6 mit „+“ markierten Merkmale müssen für die Klassifizierung von EGPA vorhanden sein. ³ Die Vaskulitis muss extrapulmonal in mindestens zwei Organen sein. ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, ACR: American College of Rheumatology, CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Quellen: ⁸Jennette, et al., 2013; ²⁶Churg, et al., 1951; ²⁷Jennette, et al., 1994; ²⁸Lanham, et al., 1984; ²⁹Masi, et al., 1990)					

Es ist anzumerken, dass die Klassifizierungen in Tabelle 3-1 die klinischen Manifestationen der EGPA nicht erschöpfend darstellen. So werden beispielsweise Neuropathie und Lungeninfiltrate in den CHCC-Definitionen nicht als Klassifizierungskriterien für EGPA anerkannt; in Fallberichten wurden jedoch Patienten mit EGPA mit diesen klinischen Manifestationen identifiziert (²⁴Baldini, et al., 2010; ³⁰Wilson, et al., 2020; ³¹Villa, 2019).

Die ACR-Kriterien gelten als am spezifischsten für EGPA und waren vor 2007 die am häufigsten verwendeten Klassifizierungskriterien in epidemiologischen Studien zu PSV (³²Watts, et al., 2007). Dennoch sind diese Kriterien nicht zu Diagnosezwecken der EGPA konzipiert worden (²⁹Masi, et al., 1990; ³³Basu, et al., 2010). Diese Klassifizierungskriterien wurden daher für die Zwecke der diesem Dossier zugrundeliegenden Studie MEA115921 (MIRRA) modifiziert, um sicherzustellen, dass die rekrutierten Probanden eine EGPA-Diagnose erhalten, die die wichtigsten Manifestationen dieser Erkrankung umfasst (siehe Modul 4).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Bei Krankheitsbeginn sind die meisten Patienten erwachsen, auch wenn EGPA bereits im Kindesalter vorkommt (siehe Abschnitt 3.2.3) (¹Trivioli, et al., 2020). Die Erkrankung beginnt meist in der 5. oder 6. Lebensdekade (²Raffray, et al., 2018). Asthma und CRSwNP können Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen. Es besteht keine Geschlechterdominanz, familiäre oder ethnische Prädisposition.

Verlauf und Prognose

Bei EGPA handelt es sich um eine nicht sequenzielle dreistufige Erkrankung, bei der sich die Phasen überschneiden, aber auch ausfallen können, darunter:

- Die Prodromalphase, die hauptsächlich durch Asthma gekennzeichnet ist und auch Rhinosinusitis und Nasenpolypen umfassen kann.
- Die eosinophile Phase, die durch Eosinophilie im peripheren Blut und im Gewebe gekennzeichnet ist.
- Die vaskulitische Phase, die durch nekrotisierende Vaskulitis und Granulome gekennzeichnet ist (¹Trivioli, et al., 2020; ²⁴Baldini, et al., 2010; ³⁴Sinico, et al., 2009).

In der Prodromalphase dominieren Asthma und Sinusitis. Nach einer variablen Zeit von gewöhnlich 8-10 Jahren entwickeln die Patienten Lungeninfiltrate, gastrointestinale Beteiligungen und eosinophile Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz (¹Trivioli, et al., 2020). Die in der letzten Phase zu beobachtende Glomerulonephritis, palpable Purpura und Neuropathie entstehen durch die Dominanz der Vaskulitis. Thrombotische Ereignisse sind nicht klar einer Phase zugeordnet. Die klinischen Manifestationen sind bei EGPA sehr variabel. Lungeninfiltrate kommen mit 40-60% am häufigsten vor. Diffuse alveoläre Hämorrhagie ist eine bei wenigen Patienten vorkommende aber potenziell lebensbedrohliche vaskulitische Manifestation mit respiratorischer Beeinträchtigung und Hämoglobinsturz. Bei mehr als 50% der Patienten ist das periphere Nervensystem involviert. Die Neuropathie ist oft schwer, kann sensomotorisch sein und zu Ausfällen der Hände und Füße führen (¹Trivioli, et al., 2020).

Mononeuritis multiplex ist die häufigste Manifestation und typischerweise einseitig und asymmetrisch (³⁵Wu, et al., 2018). Eine vaskulitische Beteiligung des ZNS kann zu Schlaganfall und Blutungen führen (¹³Chakraborty, 2021). Neuropathischer Schmerz tritt auch häufig auf (³⁶Villanueva, et al., 2020).

Klinisch manifeste Kardiomyopathien sind ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und die häufigste Todesursache bei EGPA (¹Trivioli, et al., 2020). Auch milde renale Manifestationen sind ein unabhängiger positiver Prädiktor. 22 bis 45% der Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung haben schwere Manifestationen wie Darmperforation, Ileus oder Pankreatitis, die einer chirurgischen Intervention bedürfen und potenziell lebensbedrohlich verlaufen können. ANCA-positive Patienten scheinen häufiger Rezidive zu haben, ANCA-negative Patienten eine höhere Mortalität. Mit 100% Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr und 97% nach 5 Jahren ist die Prognose sehr gut, insbesondere in Anbetracht der Sterblichkeit von >90% innerhalb von 5 Jahren vor Beginn der Steroid-Ära (¹⁷Raffray, et al., 2020).

Die meisten Patienten mit EGPA haben einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf. Zur Festlegung einer Remission wird häufig die Definition der European League Against Rheumatism (EULAR) herangezogen: Abwesenheit von Krankheitsaktivität gemessen am Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und eine Kortikosteroid-Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Rezidive sind mit 40% innerhalb von 5 Jahren sehr häufig (¹⁷Raffray, et al., 2020). Nach der Definition der EULAR liegt eine refraktäre Erkrankung vor, wenn

- nach 4 Wochen Therapie keine Abnahme der Krankheitsaktivität erkennbar ist oder
- nach 6 Wochen Therapie keine Reduktion des BVAS um wenigstens 50% erreicht wurde oder
- nach ≥ 12 Wochen Therapie eine anhaltende Aktivität in einem Major- oder 3 Minor-Items des BVAS vorliegt (³⁷Yates, et al., 2016).

Ein systematisches Literaturreview (SLR), das krankheitsspezifische Outcomes bei ANCA-AAV bewertet, berichtet, dass die anfänglichen Remissionsraten bei Patienten mit EGPA zwischen 81% und 91% liegen (⁷Mukhtyar, et al., 2008). Ähnliche anfängliche Remissionsraten von 73% bis 93% nach einer Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) (mit oder ohne Immunsuppressiva) wurden ebenfalls berichtet (³⁸Cohen, et al., 2007; ³⁹Metzler, et al., 2004; ⁴⁰Ribi, et al., 2008). Dennoch kommt es bei der Mehrheit der Patienten trotz einer Erhaltungstherapie nach anfänglicher Remissionsphasen zu einem Rezidiv (⁶Dunogué, et al., 2011).

Es wird berichtet, dass sich die Rezidivraten bei EGPA mit der Zeit erhöhen: Von 10% nach einem Jahr auf 15% nach zwei Jahren und 21% nach vier Jahren in einer Studie bei 96 Patienten aus Frankreich; und von 27% nach einem Jahr auf 35% nach zwei Jahren in einer Studie bei 23 Patienten aus Italien (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006). Eine langfristige Remission (in einer Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 81,3

± 39,6 Monaten) wird nur von 29% der Patienten mit EGPA erreicht (⁴³Samson, et al., 2013). Weiterhin wird bei 2,3% bis 20% der EGPA-Patienten von einer refraktären Erkrankung berichtet (⁴⁴Kim, et al., 2014;⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014;⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017).

Das Auftreten von EGPA im Kindesalter ist selten (siehe Abschnitt 3.2.3) (⁴⁷Giovannini-Chami, et al., 2016). Eine kardiale und pulmonale Beteiligung ist bei pädiatrischen Patienten jedoch häufig (⁴⁸Zwerina, et al., 2009). In einer retrospektiven Fallserie von 9 Patienten (im Alter von <18 Jahren bei Auftreten der Symptome) wurde berichtet, dass bei 50% der Kohorte Krankheits- und/oder Therapiekomplicationen auftraten, darunter Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Komplikationen infolge langfristiger, hochdosierter Einnahme von Kortikosteroiden (⁴⁹Gendelman, et al., 2013). Eine andere Langzeitstudie an 56 Patienten (im Alter von <18 Jahren) mit systemischer nekrotisierender Vaskulitis, darunter 6 Patienten mit EGPA, berichtete über hohe Rezidivraten in dieser Patientenpopulation, wobei 50% der Patienten mit EGPA während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten mindestens ein Rezidiv erlitten (⁵⁰Iudici, et al., 2015).

Charakterisierung der Zielpopulation

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA (⁵¹EMA, 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 der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

EGPA muss als chronische Erkrankung betrachtet werden, die zu Organschädigungen bis hin zum Tod führen kann (¹⁷Raffray, et al., 2020;²⁰Carpenter, et al., 2011;⁵²Phillip, et al., 2008). Aufgrund des systemischen Charakters der EGPA können fast alle Organe von der Erkrankung betroffen sein. Neben allgemeinen Symptomen wie Übelkeit, Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust ist Asthma ein häufiges Merkmal der EGPA, das bei 95% bis 100% der Patienten auftritt (¹Trivioli, et al., 2020). Auch eine Beteiligung des Herzens, der Nieren und des Nervensystems wird häufig berichtet (²⁴Baldini, et al., 2010;⁵³Szczeklik, et al., 2014).

Es muss daher eine Abwägung zwischen der Dauer und Intensität der immunsuppressiven Therapie und der Gefahr des Rezidivs mit erhöhter Mortalität und Folgekomplikationen erfolgen. Therapieziele sind die Erreichung einer Remission, die Verhinderung von Rezidiven, die Minimierung der Medikation und Verhinderung von Schwere und Häufigkeit von

Nebenwirkungen (²Raffray, et al., 2018). Aufgrund der Seltenheit und den spezifischen Charakteristika wurden EGPA-Patienten nicht in andere randomisierte klinisch kontrollierte Studien zur Behandlung von Vaskulitiden eingeschlossen (²⁵Furuta, et al., 2019). Die Therapieansätze sind daher hauptsächlich durch Erkenntnisse von anderen Vaskulitiden abgeleitet und zielen auf die Behandlung der Symptome statt der zugrundeliegenden Ursachen ab (³⁷Yates, et al., 2016;⁵⁴Dirikgil, et al., 2020;⁵⁵Groh, et al., 2015;⁵⁶McGeoch, et al., 2016;⁵⁷Ntatsaki, et al., 2014;⁵⁸Tieu, et al., 2020).

Es gibt keinen wissenschaftlich etablierte Therapiealgorithmus (³⁶Villanueva, et al., 2020). Die Therapie der EGPA erfolgt in Abhängigkeit vom Sterblichkeitsrisiko, das anhand des Five-Factor-Scores (FFS) bestimmt wird (¹Trivioli, et al., 2020). Zu den 5 Faktoren gehören (¹Trivioli, et al., 2020;¹⁷Raffray, et al., 2020):

1. Klinisch relevante Kardiomyopathie
2. Schwere gastrointestinale Beteiligung
3. Beteiligung des zentralen Nervensystems
4. Niereninsuffizienz
5. Alter (> 65 Jahre)

Patienten mit mindestens einem der Faktoren erhalten eine Kombination aus Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (¹Trivioli, et al., 2020). Organmanifestationen oder lebensbedrohliche Zustände bedürfen ebenfalls der Therapie mit Immunsuppressiva. Milde Formen mit geringem Risiko werden mit einer Kortikosteroidmonotherapie behandelt. Bei der Therapie gibt es eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase (¹⁷Raffray, et al., 2020). Im Gegensatz zur MPA und GPA ist jedoch eine strikte Trennung der Induktions- und Erhaltungsphasen bei der Therapie der EGPA nicht möglich (⁵⁹Moosig, et al., 2019). Unabhängig von der Behandlung der Vaskulitis bleibt bei EGPA-Patienten die Behandlung des Asthmas eine Herausforderung, das in der Remission persistiert (²Raffray, et al., 2018).

Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der EGPA weisen verschiedene Limitationen auf, wie eine eingeschränkte Wirksamkeit, eine hohe Rezidivrate sowie eine häufig auftretende Toxizität (⁶⁰Mohammad, et al., 2016). Insbesondere in Anbetracht des schubförmig remittierenden oder refraktären Verlaufs der Erkrankung, werden wiederholt Kortikosteroide und Immunsuppressiva eingesetzt, die nicht zur Behandlung der EGPA zugelassen oder mit Osteoporose, Katarakt, Diabetes, schweren Infektionen und Malignitäten assoziiert sind (³⁸Cohen, et al., 2007;⁶¹Gayraud, et al., 2001;⁶²Maritati, et al., 2017;⁶³Moosig, et al., 2013).

Insbesondere für persistierende Symptome wie Asthma oder Sinusitis ist eine anhaltende Kortikosteroidgabe erforderlich (¹Trivioli, et al., 2020). Die häufigen Exazerbationen des Asthmas und der rhinonasalen Beschwerden sind eine große Herausforderung beim Ausschleichen der Steroide (¹⁷Raffray, et al., 2020). Deshalb müssen Patienten mit EGPA

oftmals Steroide über einen langen Zeitraum einnehmen bzw. ist ein Absetzen nicht möglich. Daher besteht bei diesen Patienten bei langfristiger Gabe eine besondere Gefahr für Nebenwirkungen wie Infektionen, Osteoporose, Myopathie, Gewichtsverlust, Stoffwechselstörungen inklusive Diabetes und Dyslipidämien. Sogar die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen (⁶⁴Bachert, et al., 2021). Zahlreiche Studien legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Erhaltungsdosis und Nebenwirkungsrate nahe (⁶⁵Chung, et al., 2020). So steigt das Risiko gegenüber keiner OCS-Gabe bei <5 mg 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.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der EGPA trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt sind. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien sind teilweise 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 der EGPA, die irreversible Organschäden verhindern, indem sie die Remission aufrechterhalten und Rezidive reduzieren. Zusätzlich besteht Bedarf an einer Therapie, die die Exposition der Patienten gegenüber toxischen Standardtherapien (z. B. hochdosierte OCS und Immunsuppressiva) reduziert oder ersetzt.

Mepolizumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit EGPA

Mepolizumab (Nucala) stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der EGPA dar und ist die erste zielgerichtete, biologische Therapie, die für diese Krankheit zugelassen ist. Mepolizumab wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit EGPA untersucht.

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 (⁵¹EMA, 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 (⁵¹EMA, 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 (⁵¹EMA, 2021).

Eines der Hauptziele der EGPA-Behandlung ist die frühzeitige Initiierung einer Remission, um durch hohe Eosinophilienspiegel verursachte Organschäden zu verhindern (⁵⁷Ntatsaki, et al., 2014). Mepolizumab konnte in der diesem Dossier zugrundeliegenden randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) MEA115921 (MIRRA) eine Verringerung der Rezidivraten, eine

Verlängerung der akkumulierten Zeit in Remission, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verringerung der Langzeitexposition gegenüber OCS zeigen (siehe Modul 4, ⁶⁶Wechsler, et al., 2017;⁶⁷GSK, 2017). Die Verringerung der Rezidive und der OCS-Exposition bedeutet, dass die Patienten weitere Verbesserungen ihrer Lebensqualität und Arbeitsproduktivität erfahren können (⁶⁷GSK, 2017). 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 (⁶⁶Wechsler, et al., 2017;⁶⁷GSK, 2017;⁶⁸GSK, 2021).

Mepolizumab deckt somit den dringenden Bedarf an Therapieoptionen für Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

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 indiziert als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA. 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 die EGPA liegen im Allgemeinen sehr wenige und heterogene epidemiologische Daten vor. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die weltweit als „Orphan disease“ eingestuft wird und gekennzeichnet ist durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebeeosinophilie mit Organbeteiligung und Vaskulitis der kleinen Gefäße (¹Trivioli, et al., 2020;⁶⁹Orphanet, 2014). 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 der EGPA zu erforschen.

Veröffentlichte Daten zur Epidemiologie von EGPA

Die EGPA ist eine seltene Erkrankung und epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz sind limitiert. Nachfolgend werden epidemiologische Daten dargestellt, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden konnten.

Inzidenz der EGPA

In Europa wird die Inzidenz der EGPA auf $\leq 0,42$ pro 100.000 Personen geschätzt. Die niedrigste Inzidenz wurde für die Region Schleswig-Holstein in Deutschland gemeldet, wo 1998 keine neuen Fälle festgestellt wurden. In den Folgejahren wurden jedoch neue Fälle gemeldet, so dass die Inzidenz bis 2002 auf 0,2 neue Fälle pro 100.000 Personen anstieg (⁷⁰Reinhold-Keller, et al., 2005). Die höchste Inzidenzrate (0,42 neue Fälle pro 100.000 Personen) wurde für das Vereinigte Königreich (UK) gemeldet, und zwar für die Bevölkerung von Norwich zwischen 1989 und 2003 (⁷¹Watts, et al., 2005). Die Inzidenzraten in den Vereinigten Staaten (USA) wurden auf 0,4 Fälle pro 100.000 Personenjahre geschätzt (1996 – 2015) (⁷²Berti, et al., 2017). In anderen Studien reichte die Inzidenz von 0,08 Fällen pro 100.000 Personenjahre in der Türkei (2004 – 2014) bis zu 0,31 Fällen pro 100.000 Personen in Australien (1995 – 2004) (⁷³Ormerod, et al., 2008; ⁷⁴Pamuk, et al., 2016).

Das Auftreten von EGPA im Kindesalter ist selten. Bis 2016 wurden weltweit nur 48 Fälle dokumentiert (⁴⁷Giovannini-Chami, et al., 2016). In der größten Fallserie, in der EGPA im Kindesalter untersucht wurde, lag das Durchschnittsalter bei der Diagnose bei 12 Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 0,74, was darauf hindeutet, dass weibliche Patienten in der pädiatrischen Patientenpopulation überwiegen (⁴⁸Zwerina, et al., 2009). In einer retrospektiven multizentrischen Studie bei japanischen Kindern im Alter von ≤ 15 Jahren wurde ein einziger Fall von EGPA unter 49 Patienten mit Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziiert Vaskulitis (AAV) zwischen 2012 und 2014 festgestellt (⁷⁵Hirano, et al., 2019). Eine Untersuchung regionaler Fallberichte von Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren, bei denen zwischen 2004 und 2014 in Skåne, Schweden, primäre systemische Vaskulitis (PSV) diagnostiziert wurde, ergab auch nur einen Fall von EGPA, der bei einem 13-jährigen Jungen diagnostiziert wurde, was einer jährlichen Inzidenzrate von 0,04 pro 100.000 Kinder entspricht (⁷⁶Mossberg, et al., 2018).

Prävalenz der EGPA

Die berichtete Periodenprävalenz bewegt sich zwischen 0 und 3,8 Fällen pro 100.000 Personen bei Studienzeiträumen zwischen einem und zehn Jahren (⁷³Ormerod, et al., 2008; ⁷⁷Herlyn, et al., 2014; ⁷⁸Mahr, et al., 2004; ⁷⁹Reinhold-Keller, et al., 2000; ⁸⁰Romero-Gomez, et al., 2015; ⁸¹Sada, et al., 2014; ⁸²Vinit, et al., 2011). Die Schätzungen der Punktprävalenz reichen von 0,81 bis 3,04 Fällen pro 100.000 Personen (⁷²Berti, et al., 2017; ⁷⁴Pamuk, et al., 2016; ⁸³Mohammad, et al., 2009; ⁸⁴Nilsen, et al., 2017).

Insgesamt eignen sich die vorgestellten Studien nicht oder nur eingeschränkt für die Übertragung der Inzidenz und Prävalenz von EGPA auf die deutsche Bevölkerung. Aufgrund der insgesamt niedrigen Prävalenz von EGPA, der unterschiedlichen Methodik der Fallidentifizierung und der geringen Größe der eingeschlossenen Studienpopulationen ist eine große Spannbreite von Prävalenzschätzungen zu berücksichtigen.

GKV-Routinedatenanalyse

Da belastbare Literatur zur Epidemiologie der EGPA 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 der EGPA 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 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 EGPA

Ziel der Routinedatenanalyse war es, die Prävalenz und Inzidenz von EGPA in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2019, zu schätzen. Zur Herleitung wurden insbesondere Angaben der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification (ICD-10-GM)-Kodierung herangezogen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass in den deutschen Falldaten kein eigenständiger und spezifischer ICD-10-Code für EGPA existiert. Der herangezogene ICD-10-Code M30.1 („Panarteriitis mit Lungenbeteiligung“) beinhaltet zwar explizit die EGPA, umfasst jedoch auch andere Erkrankungen, weshalb die ermittelten Fallzahlen als grundlegende Annäherung an die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers zu verstehen sind (⁸⁵BfArM, 2021).

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, ≥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 (⁸⁶Destatis, 2021); für die Extrapolation auf die GKV-Population die Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (KM 6-Statistik) (⁸⁷BMG, 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 EGPA-Patient wurde wie folgt definiert:

- Diagnose gemäß International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, German Modification (ICD-10-GM)-Code M30.1,
 - 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 Cyclophosphamid oder Ciclosporin oder Rituximab oder Leflunomid oder Mycophenolsäure oder Methotrexat oder Azathioprin in mindestens einem der Quartale, in denen EGPA 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 des definierten ICD-10-GM Codes M30.1 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:

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

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

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA)

Wie eingangs beschrieben existiert in den deutschen Falldaten kein eigenständiger und spezifischer ICD-10-Code, der eine EGPA exakt 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 Abbildung 3-2).

Dazu wurde im ersten Schritt eine Grundgesamtheit mittels der GKV-Routinedatenanalyse definiert, welche eine gesicherte stationäre oder ambulante Diagnose einer Panarteriitis mit Lungenbeteiligung (ICD-10: M30.1), worunter auch die EGPA erfasst wird, sowie, im Fall einer ambulanten Diagnose, eine Behandlung mit mindestens einer der zur Behandlung der EGPA empfohlenen Therapien voraussetzte. Obwohl der verwendete ICD-10-Code M30.1 neben der EGPA auch andere Erkrankungen erfasst, wird angenommen, dass die identifizierten Patienten aufgrund der zusätzlichen Gabe der zur Behandlung der EGPA empfohlenen Therapien vorwiegend eine EGPA aufweisen. Weiterhin wurden aufgrund der erwarteten Seltenheit der Erkrankung sämtliche Patienten ohne Einschränkung des Alters in die GKV-Routinedatenanalyse eingeschlossen. Bei stratifizierter Betrachtung der pädiatrischen Patienten (<18 Jahre) konnten über den gesamten Studienzeitraum (2014 bis 2019) nicht mehr als fünf pädiatrische Patienten pro Jahr identifiziert werden (⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021). Da dies keine ausreichende Datengrundlage für eine adäquate Extrapolation auf die GKV- bzw. deutsche Gesamtbevölkerung darstellt, werden zur weiteren Berechnung sämtliche in die GKV-Routinedatenanalyse eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich nahezu ausschließlich um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) handelt.

Im zweiten Schritt der Herleitung der Zielpopulation erfolgte mittels publizierter Literatur die Einschränkung auf Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

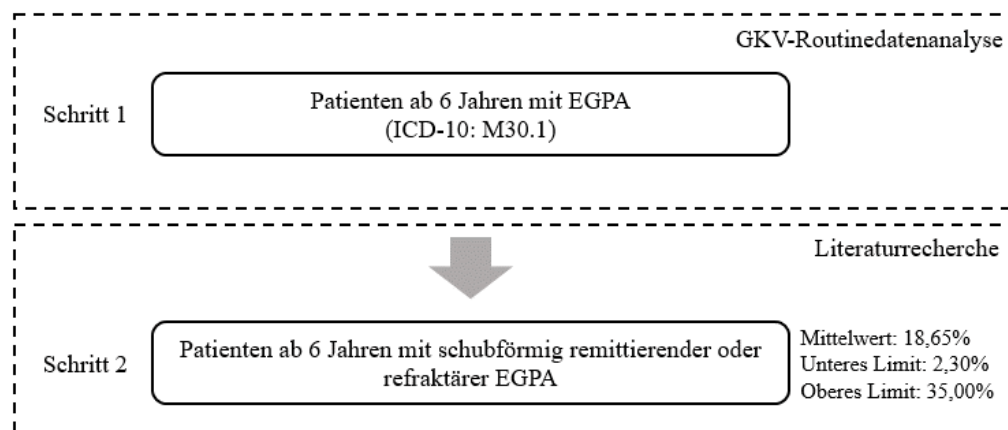


Abbildung 3-2: Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

(Quellen: ⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006; ⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017; ⁸⁸GSK, 2021)

Schätzung der Inzidenz der EGPA

Schritt 1: Patienten ab 6 Jahren mit EGPA

Anhand der GKV-Routinedatenanalyse konnten für die Jahre 2015 bis 2019 28 bis 29 inzidente Patienten mit diagnostizierter EGPA (ICD-10: M30.1) pro Jahr identifiziert werden (siehe Tabelle 3-2). Nach Extrapolation auf die GKV-Bevölkerung ergeben sich 512 inzidente Patienten im Jahr 2015 bis 541 inzidente Patienten im Jahr 2019. Extrapoliert man die identifizierten Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 616 inzidente Patienten im Jahr 2015 bis 625 inzidente Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-2: Inzidenz von Patienten mit EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019

Jahr	n identifiziert	n GKV	n DE	Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 ^a	95 % KI ^b
2015	28	512	616	82.175.684	0,75	0,69; 0,81
2016	24	451	523	82.521.653	0,63	0,58; 0,69
2017	26	478	566	82.792.351	0,68	0,63; 0,74
2018	26	494	564	83.019.213	0,68	0,62; 0,74
2019	29	541	625	83.166.711	0,75	0,69; 0,81

a: Zur Berechnung der Inzidenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.
b: Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls mitberücksichtigt (⁸⁰Fay, et al., 1997).
DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: ⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021)

Schritt 2: Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA

Eine EGPA-Remission ist häufig nur von kurzer Dauer und die Rezidivraten erhöhen sich im Laufe der Zeit. Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde in einer Studie ein Anstieg von 10% nach einem Jahr, auf 15% nach zwei Jahren und auf 21% nach vier Jahren und in einer anderen Studie von 27% nach einem Jahr, auf 35% nach zwei Jahren berichtet (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006). Weiterhin wird neben dem schubförmigen Verlauf von einer refraktären EGPA-Erkrankung bei 2,3% bis 20% der Patienten berichtet (⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017).

Die berichtete Rate von 2,3% refraktärer Erkrankungen wird für die weitere Herleitung der Zielpopulation als Untergrenze, die Rezidivrate von 35% als Obergrenze herangezogen. Zudem wird als Punktschätzer der Zielpopulation der Mittelwert der beiden Angaben herangezogen: 18,65% (= (2,3% + 35,0%) / 2).

Angewendet auf die in Schritt 1 identifizierten Patienten mit EGPA ergeben sich damit die in Tabelle 3-3 dargestellten Schätzungen der Inzidenz für Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA. Somit ergeben sich für den Zeitraum von 2015 bis 2019 im Mittel 115 bis 117 inzidente Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA pro Jahr für Deutschland.

Tabelle 3-3: Inzidenz von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2015 bis 2019

Jahr	n GKV ^a	n DE ^a	Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 ^b	Spannbreite DE ^c
2015	96	115	82.175.684	0,14	15; 216
2016	85	98	82.521.653	0,12	13; 184
2017	90	106	82.792.351	0,13	14; 199
2018	93	106	83.019.213	0,13	13; 198
2019	101	117	83.166.711	0,14	15; 219

a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 18,65% 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 Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.
c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (⁷ Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹ Guillevin, et al., 1999; ⁴² Pavone, et al., 2006; ⁴⁴ Kim, et al., 2014; ⁴⁵ Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶ Kawano-Dourado, et al., 2017). Als unteres Limit wurden 2,30% und als oberes Limit 35,00% angewendet.
Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.
DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: ⁸⁸ GSK, 2021; ⁸⁹ Häckl, et al., 2021)

Schätzung der Prävalenz der EGPA

Zur Schätzung der Prävalenz von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA wird analog zur Bestimmung der Inzidenz das stufenweise Vorgehen angewendet, das die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse und die publizierte Literatur miteinander vereint (siehe Abbildung 3-2).

Schritt 1: Patienten ab 6 Jahren mit EGPA

Anhand der GKV-Routinedatenanalyse konnten für die Jahre 2014 bis 2019 107 bis 157 prävalente Patienten mit diagnostizierter EGPA (ICD-10: M30.1) pro Jahr identifiziert werden (siehe Tabelle 3-4). Nach Extrapolation auf die GKV-Bevölkerung ergeben sich 1.926 prävalente Patienten im Jahr 2014 bis 2.818 prävalente Patienten im Jahr 2019. Extrapoliert man die identifizierten Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich 2.234 prävalente Patienten im Jahr 2014 bis 3.234 prävalente Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-4: Prävalenz von Patienten mit EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	n identifiziert	n GKV	n DE	Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 ^a	95% KI ^b
2014	107	1.926	2.234	81.197.537	2,75	2,64; 2,87
2015	117	2.081	2.415	82.175.684	2,94	2,82; 3,06
2016	127	2.268	2.642	82.521.653	3,20	3,08; 3,33
2017	136	2.425	2.824	82.792.351	3,41	3,29; 3,54
2018	145	2.601	3.000	83.019.213	3,61	3,49; 3,75
2019	157	2.818	3.234	83.166.711	3,89	3,76; 4,02

a: Zur Berechnung der Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.
b: Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls mitberücksichtigt (⁹⁰Fay, et al., 1997).
DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: ⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021)

Schritt 2: Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA

Zur Herleitung des Anteils an prävalenten Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA werden erneut die eingangs beschriebenen Studien herangezogen (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006; ⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017). Unter Annahme der Unter- und Obergrenzen (2,30% bzw. 35,00%) sowie des daraus errechneten Mittelwerts (18,65%) ergeben sich die in Tabelle 3-5 dargestellten Prävalenzen von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA in Deutschland.

Tabelle 3-5: Prävalenz von Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	n GKV ^a	n DE ^a	Bevölkerung DE	Rate pro 100.000 ^b	Spannbreite DE ^c
2014	360	417	81.197.537	0,51	52; 782
2015	389	451	82.175.684	0,55	56; 846
2016	423	493	82.521.653	0,60	61; 925
2017	453	527	82.792.351	0,64	65; 989
2018	486	560	83.019.213	0,67	69; 1.050
2019	526	604	83.166.711	0,73	75; 1.132

a: Der mittels Literatur berechnete Mittelwert von 18,65% wurde auf die in Tabelle 3-4 angegebenen Fallzahlen angewendet.
b: Zur Berechnung der Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur Bevölkerung Deutschlands im jeweiligen Jahr gesetzt.
c: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006; ⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017). Als unteres Limit wurden 2,30% und als oberes Limit 35,00% angewendet.
Bei der Berechnung der Fallzahlen pro Jahr wurde stets aufgerundet.
DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten (Quellen: ⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021)

In der Zusammenfassung ergeben sich mithilfe der GKV-Routinedatenanalyse sowie identifizierter Literatur die in Tabelle 3-6 dargestellten Inzidenzen (2015 bis 2019) und Prävalenzen (2014 bis 2019) der Zielpopulation mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA in Deutschland. Die ermittelte Inzidenz und Prävalenz fallen in die Spannweite der Werte der existierenden Literatur, die eine Inzidenz von $\leq 0,42$ pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 0 bis 3,8 pro 100.000 Personen angibt, wodurch die Validität des verwendeten Stufenmodells weiter bekräftigt wird (⁷¹Watts, et al., 2005; ⁷³Ormerod, et al., 2008; ⁷⁷Herlyn, et al., 2014; ⁷⁸Mahr, et al., 2004; ⁷⁹Reinhold-Keller, et al., 2000; ⁸⁰Romero-Gomez, et al., 2015; ⁸¹Sada, et al., 2014; ⁸²Vinit, et al., 2011).

Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Epidemiologie der Zielpopulation – Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2019

Jahr	Bevölkerung DE	Inzidenz		Prävalenz	
		n DE ^a [Spannbreite]	Rate pro 100.000 ^b	n DE ^a [Spannbreite]	Rate pro 100.000 ^b
2014	81.197.537	n.b. ^c	n.b. ^c	417 [52; 782]	0,51
2015	82.175.684	115 [15; 216]	0,14	451 [56; 846]	0,55
2016	82.521.653	98 [13; 184]	0,12	493 [61; 925]	0,60
2017	82.792.351	106 [14; 199]	0,13	527 [65; 989]	0,64
2018	83.019.213	106 [13; 198]	0,13	560 [90; 1.050]	0,67
2019	83.166.711	117 [15; 219]	0,14	604 [75; 1.132]	0,73

a: Unsicherheiten der Schätzungen wurden mithilfe der identifizierten Literatur mitberücksichtigt (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006; ⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017).

b: Zur Berechnung der Inzidenz-/Prävalenzrate wurde die ermittelte Anzahl der Patienten in Deutschland (n DE) ins Verhältnis zur 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; n.b.: Nicht berechenbar
(Quellen: ⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021)

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Angaben zu altersspezifischen Unterschieden variieren sehr zwischen den veröffentlichten Studien. In UK wurden in den Jahren 1988 bis 1997 die höchste Inzidenz in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre berichtet (⁷¹Watts, et al., 2005). In einer Studie in Spanien wurden in dieser Altersgruppe im Zeitraum von 1988 bis 2001 hingegen keine inzidenten Fälle berichtet. Die meisten Fälle traten hier in der Altersgruppe 35 bis 44 Jahre auf (⁹¹Gonzalez-Gay, et al., 2003). Weitere Studien berichteten ein mittleres Erkrankungsalter von 48 bis 50 Jahren (⁶Dunogué, et al., 2011; ⁹²Belem, et al., 2020). Pädiatrische EGPA Erkrankungen sind wie eingangs beschrieben sehr selten. Bis zum Jahr 2016 wurden weltweit nur 48 solcher Fälle berichtet, sodass Prävalenzschätzungen der pädiatrischen EGPA zum derzeitigen Kenntnisstand nicht möglich sind (⁴⁷Giovannini-Chami, et al., 2016).

Über die geschlechtsspezifische Prävalenz von EGPA wurde in einer Studie berichtet. Es wurde kein Unterschied in der Prävalenz zwischen Männern (1,4 Fälle/100.000) und Frauen (1,4 Fälle/100.000) festgestellt, was darauf hindeutet, dass EGPA, zumindest bei Erwachsenen, Männer und Frauen gleichermaßen betrifft (⁹³Mohammad, et al., 2007). Auch bei einer Untersuchung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten gibt es keine Hinweise auf Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht (⁶Dunogué, et al., 2011;¹⁰Ennis, et al., 2019).

Angaben zu Unsicherheit der Schätzungen zur 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 der EGPA in Deutschland limitiert. Andererseits existiert kein eigenständiger und spezifischer ICD-10-Code für die EGPA, 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 3-2). Mithilfe von 95% Konfidenzintervallen sowie in der Literatur identifizierten Spannbreiten wurden diese Unsicherheiten bestmöglich quantifiziert. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass in der GKV-Routinedatenanalyse zugrunde liegenden repräsentativen Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten nahezu keine pädiatrischen EGPA-Patienten identifiziert werden konnten. Auch die Literatur ermöglicht keine Abschätzung der Prävalenz von Kindern, die mit EGPA diagnostiziert wurden. Aus diesem Grund basieren die in diesem Dossier dargestellten Berechnungen überwiegend auf erwachsenen EGPA-Patienten.

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. So wurde für das Jahr 2014 eine Prävalenz von 417 Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA und für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 604 Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA ermittelt (siehe Tabelle 3-6). Anhand dieser Daten wurde eine Compound Annual Growth Rate (CAGR) berechnet:

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

$$CAGR = \left(\frac{604}{417} \right)^{\frac{1}{6}} - 1$$

$$CAGR = 0,0637$$

Für die zukünftige Entwicklung der Patientenpopulation wird die CAGR von 0,0637 (6,37%) herangezogen. Ausgehend von 604 [75; 1.132] Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2019 ergeben sich 934 [120; 1.748] Patienten für das Jahr 2026 (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Zielpopulation mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
n DE	643	684	728	775	825	878	934
Spann- breite	80; 1.205	86; 1.282	92; 1.364	98; 1.451	105; 1.544	112; 1.643	120; 1.748
<i>Eigene Berechnungen mittels einer Compound Annual Growth Rate (CAGR) von 0,0637 basierend auf der Prävalenz von 604 [75; 1.132] 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: ⁸⁸GSK, 2021)</i>							

Im Jahr 2019 waren ca. 88,4% der deutschen Bevölkerung in der GKV versichert (⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, 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 605 [77; 1.134] GKV-Patienten für das Jahr 2021 und 826 [107; 1.546] GKV-Patienten für das Jahr 2026 (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Entwicklung der GKV-Population mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
n GKV	569	605	644	686	730	777	826
Spann- breite	71; 1.066	77; 1.134	82; 1.206	87; 1.283	93; 1.365	100; 1.453	107; 1.546
<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: ⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, 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 6,37% 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 Panarteriitis mit Lungenbeteiligung (ICD-10: M30.1), welche nicht ausschließlich die EGPA umfasst. Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde angenommen, dass diese Wachstumsrate der Prävalenz auf die Prävalenz der EGPA übertragbar ist. 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 6,37% erscheint für die nächsten fünf Jahre aufgrund des zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dokuments geringen Krankheitsverständnisses plausibel, insbesondere in Anbetracht der Zulassung von Mepolizumab (Nucala) als erstes Biologikum zur Behandlung der EGPA. Denn infolge dessen ist mit einem wachsenden Krankheitsverständnis zu rechnen. Es ist daher davon auszugehen, dass sich in den nächsten Jahren nicht die Erkrankung 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 6,37% 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 3-9 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).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mepolizumab (Nucala)	684 [86; 1.282]	605 [77; 1.134]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 indiziert als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

Die für die Auswertung relevante Patientenpopulation zur Bestimmung der Zielpopulation von Mepolizumab in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf Patienten, die im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 durchgängig versichert waren und im Untersuchungszeitraum eine Panarteriitis mit Lungenbeteiligung (ICD-10: M30.1, inkl. EGPA) diagnostiziert bekommen 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, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolsäure, Methotrexat oder Azathioprin vorliegen (⁸⁸GSK, 2021; ⁸⁹Häckl, et al., 2021).

Da kein eigenständiger und spezifischer ICD-10-Code existiert, der eine EGPA abbilden kann, wurde zusätzlich zur GKV-Routinedatenanalyse eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um eine bestmögliche Herleitung der Zielpopulation dieses Dossiers zu ermöglichen. In Abbildung 3-2 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. Folglich spiegeln auch die in der Literatur identifizierten Angaben der Anteile an Patienten mit remittierender oder refraktärer Erkrankung (2,3% bis 35,00%) eine vergleichbar große Spannbreite wider und wurden dementsprechend zur Quantifizierung der Unsicherheit herangezogen (⁷Mukhtyar, et al., 2008; ⁴¹Guillevin, et al., 1999; ⁴²Pavone, et al., 2006; ⁴⁴Kim, et al., 2014; ⁴⁵Solans-Laqué, et al., 2014; ⁴⁶Kawano-Dourado, et al., 2017).

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 (⁸⁸GSK, 2021;⁸⁹Häckl, et al., 2021).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich für das Jahr 2021 eine Zielpopulation von 684 (86 bis 1.282) Patienten in der Zielpopulation bzw. 605 (77 bis 1.134) Patienten in der GKV-Population.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mepolizumab (Nucala)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA	Erheblich	605 [77; 1.134]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 3-10 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt bei 605 [77; 1.134].

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 der EGPA 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 (⁸⁸GSK, 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. Trivioli G; Terrier B; Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology*. 2020; 59(Supplement_3): iii84-iii94.
2. Raffray L; Guillevin L. Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Drugs*. 2018; 78(8): 809-21.
3. 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.
4. Basu N; McClean A; Harper L; Amft EN; Dhaun N; Luqmani RA, et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2014; 53(5): 953-6.
5. Benarous L; Terrier B; Laborde-Casterot H; Bérezné A; Dunogué B; Cohen P, et al. Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(Suppl 103): S40-6.
6. Dunogué B; Pagnoux C; Guillevin L, editors. Churg-strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
7. Mukhtyar C; Flossmann O; Hellmich B; Bacon P; Cid M; Cohen-Tervaert J, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(7): 1004-10.
8. Jennette JC; Falk R; Bacon P; Basu N; Cid M; Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013.
9. Qasim AP, J. ANCA Positive Vasculitis 2021 11.10.2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554372/>.

10. Ennis D; Lee JK; Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Expert opinion on biological therapy. 2019; 19(7): 617-30.
11. Gokhale M; Bell CF; Doyle S; Fairburn-Beech J; Steinfeld J; Van Dyke MK. Prevalence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and associated health care utilization among patients with concomitant asthma in US commercial claims database. Journal of Clinical Rheumatology. 2021; 27(3): 107.
12. Watts RA; Lane SE; Bentham G; Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2000; 43(2): 414-9.
13. Chakraborty RA, N. Churg Strauss Syndrome 2021 11.10.2021.
14. Gioffredi A; Maritati F; Oliva E; Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. Frontiers in immunology. 2014; 5: 549.
15. Greco A; Rizzo MI; De Virgilio A; Gallo A; Fusconi M; Ruoppolo G, et al. Churg–Strauss syndrome. Autoimmunity reviews. 2015; 14(4): 341-8.
16. Vaglio A; Buzio C; Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art. Allergy. 2013; 68(3): 261-73.
17. Raffray L; Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. La Presse Médicale. 2020; 49(3): 104036.
18. Isozaki T; Homma T; Sagara H; Kasama T. Role of Cytokines in EGPA and the Possibility of Treatment with an Anti-IL-5 Antibody. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9(12): 3890.
19. Carpenter DM; Thorpe CT; Lewis M; Devellis RF; Hogan SL. Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses. Arthritis Care & Research. 2009; 61(2): 259-65.
20. Carpenter DM; Kadis JA; Devellis RF; Hogan SL; Jordan JM. The effect of medication-related support on the quality of life of patients with vasculitis in relapse and remission. The Journal of rheumatology. 2011; 38(4): 709-15.
21. Koutantji M; Harrold E; Lane SE; Pearce S; Watts RA; Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2003; 49(6): 826-37.

22. Suka M; Hayashi T; Kobayashi S; Ito S; Yumura W; Ozaki S. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Modern rheumatology*. 2012; 22(6): 877-84.
23. Basu N; Jones GT; Fluck N; MacDonald AG; Pang D; Dospinescu P, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2010; 49(7): 1383-90.
24. Baldini C; Talarico R; Della Rossa A; Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. 2010; 36(3): 527-43.
25. Furuta S; Iwamoto T; Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*. 2019; 68(4): 430-6.
26. Churg J; Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American journal of pathology*. 1951; 27(2): 277.
27. Jennette JC; Falk RJ; Andrassy K; Bacon PA; Churg J; Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994; 37(2): 187-92.
28. Lanham JG; Elkon KB; Pusey CD; Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*. 1984; 63(2): 65-81.
29. Masi AT; Hunder GG; Lie JT; Michel BA; Bloch DA; Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*. 1990; 33(8): 1094-100.
30. Wilson TE; Tersakyan S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Not all infiltrates are pneumonia. 2020.
31. Villa A. Case Report - Peripheral Neuropathy as Initial Manifestation of Churg-Strauss Syndrome. *International Archives of Internal Medicine*. 2019; 3(2): 1-4.
32. Watts R; Lane S; Hanslik T; Hauser T; Hellmich B; Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated

vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(2): 222-7.

33. Basu N; Watts R; Bajema I; Baslund B; Bley T; Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(10): 1744-50.

34. Sinico RA; Bottero P. Churg–Strauss angiitis. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2009; 23(3): 355-66.

35. Wu EY; Hernandez ML; Jennette JC; Falk RJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical pathology conference and review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6(5): 1496-504.

36. Villanueva KLV; Espinoza LR. Eosinophilic vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2020; 22(1): 1-10.

37. Yates M; Watts RA; Bajema I; Cid M; Crestani B; Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(9): 1583-94.

38. Cohen P; Pagnoux C; Mahr A; Arène JP; Mouthon L; Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis care & research*. 2007; 57(4): 686-93.

39. Metzler C; Hellmich B; Gause A; Gross W; De Groot K. Churg Strauss syndrome–successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(6 Suppl 36): S52-61.

40. Ribi C; Cohen P; Pagnoux C; Mahr A; Arène JP; Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008; 58(2): 586-94.

41. Guillevin L; Cohen P; Gayraud M; Lhote F; Jarrousse B; Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999; 78(1): 26-37.

42. Pavone L; Grasselli C; Chierici E; Maggiore U; Garini G; Ronda N, et al. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(7): 1299-306.
43. Samson M; Puéchal X; Devilliers H; Ribi C; Cohen P; Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of autoimmunity*. 2013; 43: 60-9.
44. Kim M-Y; Sohn K-H; Song W-J; Park H-W; Cho S-H; Min K-U, et al. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *The Korean journal of internal medicine*. 2014; 29(1): 85.
45. Solans-Laqué R; Fraile G; Castillo M; Solanich X; Caminal L; Rodriguez M, et al. SAT0288 Eosinophilic Granulomatosis with Poliangiitis (EGPA): Clinical Features and Outcome in A Large Serie of Spanish Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73(Suppl 2): 697-8.
46. Kawano-Dourado L; De Oliveira Filho JRB; Lima RM; Tavares MS; Barbas CS. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis and for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. D23 AUTOIMMUNE LUNG DISEASE: CLINICAL PRESENTATION, PROGNOSIS, AND TREATMENT: American Thoracic Society; 2017. p. A7120-A.
47. Giovannini-Chami L; Blanc S; Hadchouel A; Baruchel A; Boukari R; Dubus JC, et al. Eosinophilic pneumonias in children: a review of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric pulmonology*. 2016; 51(2): 203-16.
48. Zwerina J; Eger G; Englbrecht M; Manger B; Schett G, editors. Churg–Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2009: Elsevier.
49. Gendelman S; Zeft A; Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. *The Journal of rheumatology*. 2013; 40(6): 929-35.
50. Iudici M; Puéchal X; Pagnoux C; Quartier P; Agard C; Aouba A, et al. Brief report: childhood-onset systemic necrotizing vasculitides: long-term data from the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis & rheumatology*. 2015; 67(7): 1959-65.
51. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

52. Phillip R; Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clinical & Experimental Rheumatology. 2008; 26(5): S94.

53. Szczeklik W; Miszalski-Jamka T. Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss)(RCD code: I-3A. 7a). Journal of Rare Cardiovascular Diseases. 2014; 1(3): 91-5.

54. Dirikgil E; Tas S; Rutgers A; Verhoeven P; van Laar J; Hagen E, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. The Netherlands journal of medicine. 2020; 78(2): 71-82.

55. Groh M; Pagnoux C; Baldini C; Bel E; Bottero P; Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)(EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. European journal of internal medicine. 2015; 26(7): 545-53.

56. McGeoch L; Twilt M; Famorca L; Bakowsky V; Barra L; Benseler SM, et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. The Journal of rheumatology. 2016; 43(1): 97-120.

57. Ntatsaki E; Carruthers D; Chakravarty K; D’Cruz D; Harper L; Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology. 2014; 53(12): 2306-9.

58. Tieu J; Smith R; Basu N; Brogan P; D’Cruz D; Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. Rheumatology. 2020; 59(4): e24-e32.

59. Moosig F; Holle J. Aktuelle Therapie der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Zeitschrift für Rheumatologie. 2019; 78(4): 333-8.

60. Mohammad A; Hot A; Arndt F; Moosig F; Guerry M; Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). Annals of the rheumatic diseases. 2016; 75(2): 396-401.

61. Gayraud M; Guillevin L; Le Toumelin P; Cohen P; Lhote F; Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. Arthritis & Rheumatism. 2001; 44(3): 666-75.

62. Maritati F; Alberici F; Oliva E; Urban ML; Palmisano A; Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. PLoS One. 2017; 12(10): e0185880.

63. Moosig F; Bremer JP; Hellmich B; Holle JU; Holl-Ulrich K; Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. Annals of the rheumatic diseases. 2013; 72(6): 1011-7.

64. 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.

65. 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.

66. Wechsler ME; Akuthota P; Jayne D; Khoury P; Klion A; Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. New England Journal of Medicine. 2017; 376(20): 1921-32.

67. GSK, GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy (EGPA-MEA115921_!Study-Report-amend-1). 2017 25.05.2017.

68. 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).

69. Orphanet. Suche Krankheit Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis 2014 24.08.2021. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=183.

70. Reinhold-Keller E; Herlyn K; Wagner-Bastmeyer R; Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. Arthritis Care & Research. 2005; 53(1): 93-9.

71. Watts RA; Lane S; Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best practice & research Clinical rheumatology. 2005; 19(2): 191-207.

72. Berti A; Cornec D; Crowson CS; Specks U; Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2017; 69(12): 2338.

73. Ormerod A; Cook M. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. Internal medicine journal. 2008; 38(11): 816-23.

74. Pamuk ÖN; Dönmez S; Calayır GB; Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clinical rheumatology. 2016; 35(8): 2063-71.

75. Hirano D; Ishikawa T; Inaba A; Sato M; Shinozaki T; Iijima K, et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. Pediatric Nephrology. 2019; 34(8): 1425-33.

76. Mossberg M; Segelmark M; Kahn R; Englund M; Mohammad A. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. Scandinavian journal of rheumatology. 2018; 47(4): 295-302.

77. Herlyn K; Buckert F; Gross WL; Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. Rheumatology. 2014; 53(5): 882-9.

78. Mahr A; Guillevin L; Poissonnet M; Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Care & Research. 2004; 51(1): 92-9.

79. Reinhold-Keller E; Zeidler A; Gutfleisch J; Peter H; Raspe H; Gross W. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. Rheumatology. 2000; 39(12): 1396-402.

80. Romero-Gomez C; Aguilar-Garcia J; Garcia-de-Lucas M; Cotos-Canca R; Olalla-Sierra J; García-Alegría J, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33(2 Suppl 89): 11-8.

81. Sada K-E; Amano K; Uehara R; Yamamura M; Arimura Y; Nakamura Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Modern rheumatology*. 2014; 24(4): 640-4.
82. Vinit J; Muller G; Bielefeld P; Pfitzenmeyer P; Bonniaud P; Lorcerie B, et al. Churg–Strauss syndrome: retrospective study in Burgundian population in France in past 10 years. *Rheumatology international*. 2011; 31(5): 587-93.
83. Mohammad AJ; Jacobsson LT; Westman KW; Sturfelt G; Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009; 48(12): 1560-5.
84. Nilsen AT; Watts R; Koldingsnes W. THU0305 Epidemiology of anca-associated vasculitis in northern norway. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2017.
85. BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2021 Kapitel XIII Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99) Systemkrankheiten des Bindegewebes (M30-M36) 2021 24.08.2021. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-m30-m36.htm>.
86. Destatis, Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Tabellen #12411 2021 17.08.2021. Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelle&selectionname=12411*#abreadcrumb.
87. 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>.
88. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung der Zielpopulation EGPA. 2021 07.10.2021.
89. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.
90. 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.

91. Gonzalez-Gay MA; Garcia-Porrúa C; Guerrero J; Rodriguez-Ledo P; Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Care & Research*. 2003; 49(3): 388-93.

92. Belem JMFM; Pereira RMR; Perez MO; do Prado LL; Calich AL; Sachetto Z, et al. Epidemiologic features of systemic vasculitides in the southeast region of Brazil: hospital-based survey. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020; 26(7S): S106-S10.

93. Mohammad A; Jacobsson L; Mahr A; Sturfelt G; Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology*. 2007; 46(8): 1329-37.

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 3-18 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 3-9 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 300 mg alle 4 Wochen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 200 mg alle 4 Wochen <40 kg: 100 mg alle 4 Wochen	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Kortikosteroide				
Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Patienten mit Vaskulitiden	Erwachsene: 4-12 mg/Tag Kinder: 2-4 mg/Tag	365	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)
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 1,5-7,5 mg/Tag Kinder: 0,25 mg/kg/Tag	365	1
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 1,5-7,5 mg/Tag Kinder: 0,25 mg/kg/Tag	365	1
Immunsuppressiva				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 2 mg/kg/Tag	365	1
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 600 mg/m ² Körperoberfläche (KO) oder 15 mg/kg alle 2 Wochen im 1. Monat, dann alle 3-4 Wochen für 3-6 Monate	5 – 10	1
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 2-3 mg/kg/Tag für 3-6 Monate	90 – 180	1
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 10-30 mg/Tag Kinder: Keine Anwendung ^a	365	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)
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 0,3 mg/kg/Woche oder 15-25 mg/Woche Kinder: 10-15 mg/m ² KO/ Woche	52	1
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.000 mg/Tag Kinder: 600 mg/m ² KO 2x täglich	365	1
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 1.440 mg/Tag Kinder: Keine Anwendung ^a	365	1
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 500-1.000 mg alle 6 Monate Kinder: Keine Anwendung ^a	2	1
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. a: Leflunomid, Mycophenolsäure und Rituximab findet in der Behandlung von Kindern keine Anwendung und werden deswegen nicht dargestellt (¹medac, 2020; ²Accord, 2021; ³mundipharma, 2020). EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KO: Körperoberfläche; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus den oben genannten systemischen Kortikosteroiden (SCS) (Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (⁴Merck Serono GmbH, 2021; ⁵Merck Serono GmbH, 2021; ⁶Zentiva, 2021; ⁷Zentiva, 2021). Die Angaben zum Behandlungsmodus der Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure und Rituximab) wurden der Literatur und den Fachinformationen

entnommen, da diese nicht für EGPA zugelassen sind. Da es sich bei EGPA um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgt die Behandlung als Dauertherapie.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab (Nucala 100 mg)

Die empfohlene Dosis für Mepolizumab als Zusatzbehandlung für erwachsene Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis beträgt 300 mg, subkutan verabreicht, einmal alle vier Wochen. Für Kinder im Alter zwischen sechs und 11 Jahren wird bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg eine Dosis von 200 mg alle vier Wochen und bei einem Körpergewicht < 40 kg eine Dosis von 100 mg alle vier Wochen empfohlen. 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 (⁸EMA, 2021).

Gemäß der Fachinformation ist Mepolizumab für eine Langzeitbehandlung bestimmt. Pro Jahr erfolgen demnach 13 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (⁸EMA, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)

Die empfohlene Dosis für Methylprednisolon als Behandlung für erwachsene Patienten mit Vaskulitiden beträgt 4 bis 12 mg pro Tag. Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren beträgt 2 bis 4 mg pro Tag. Die Tabletten sollen zu oder nach dem Essen, bevorzugt nach dem Frühstück, unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden (⁶Zentiva, 2021; ⁷Zentiva, 2021).

Gemäß der Fachinformation kann Methylprednisolon für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (⁶Zentiva, 2021; ⁷Zentiva, 2021).

Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)

Die empfohlene Dosis für Prednisolon als Behandlung für erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva beträgt 1,5 bis 7,5 mg pro Tag. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird eine Dosis von 0,25 mg/kg/Tag empfohlen. Die Tabletten sollen zu oder nach dem Essen, bevorzugt nach dem Frühstück, unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden (⁴Merck Serono GmbH, 2021).

Gemäß der Fachinformation kann Prednisolon für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (⁴Merck Serono GmbH, 2021).

Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)

Die empfohlene Dosis für Prednison als Behandlung für erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva beträgt 1,5 bis 7,5 mg pro Tag. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird eine Dosis von 0,25 mg/kg/Tag empfohlen. Die Tabletten sollen zu oder nach dem Essen, bevorzugt nach dem Frühstück, unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden (⁵Merck Serono GmbH, 2021).

Gemäß der Fachinformation kann Prednison für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (⁵Merck Serono GmbH, 2021).

Immunsuppressiva

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

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Azathioprin bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 2 mg/kg/Tag (⁹Puéchal, 2019; ¹⁰Nguyen, et al., 2018; ¹¹Navarro-Mendoza, et al., 2018). Gemäß Fachinformation von Azathioprin gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene, weswegen auch hier die Behandlung mit 2 mg/kg/Tag dargestellt wird. Azathioprin soll mit ausreichend Flüssigkeit zu den Mahlzeiten eingenommen werden (¹²Hexal, 2020; ¹³Hexal, 2020).

Gemäß der Fachinformation kann Azathioprin für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (¹²Hexal, 2020; ¹³Hexal, 2020).

Cyclophosphamid (z. B. Endoxan intravenös (i.v.) 200 mg, 1.000 mg bzw. Endoxan oral 50 mg)

Cyclophosphamid kann intravenös verabreicht oder oral eingenommen werden (¹⁴Baxter, 2015).

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Cyclophosphamid i.v. bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 600 mg/m² Körperoberfläche (KO) oder 15 mg/kg alle 2 Wochen im 1. Monat, dann alle 3-4 Wochen für 3-6 Monate (¹⁰Nguyen, et al., 2018; ¹⁵Salvador, 2020; ¹⁶Moosig, et al., 2019). Pro Jahr erfolgen demnach 5 bis 10 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung. Gemäß Fachinformation von Cyclophosphamid gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (¹⁴Baxter, 2015).

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Cyclophosphamid oral bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 2-3 mg/kg/Tag für 3-6 Monate (¹⁷Raffray, et al., 2020; ¹⁸Shi, 2017; ¹⁹Hassan,

et al., 2017). Pro Jahr erfolgen demnach 90 bis 180 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung. Gemäß Fachinformation von Cyclophosphamid gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (¹⁴Baxter, 2015). Gemäß Fachinformation wird empfohlen Cyclophosphamid Tabletten morgens mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen (¹⁴Baxter, 2015). Die Anwendung von Cyclophosphamid sollte nur durch oder unter Aufsicht von onkologisch/ rheumatologisch erfahrenen Ärzten erfolgen (¹⁴Baxter, 2015).

Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Leflunomid bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 10-30 mg/Tag (¹⁸Shi, 2017;²⁰Pagnoux, 2016;²¹Moosig, et al., 2013). Die Tabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Gemäß Fachinformation von Leflunomid sollte keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgen, weswegen im Folgenden keine Angaben hierzu für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren gemacht werden (¹medac, 2020).

Gemäß der Fachinformation kann Leflunomid für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (¹medac, 2020).

Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg bzw. 15 mg)

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 0,3 mg/kg/Woche oder 15-25 mg/Woche (¹⁷Raffray, et al., 2020;¹⁸Shi, 2017;²⁰Pagnoux, 2016). Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird eine Dosierung von 10-15 mg/m² KO pro Woche empfohlen (²²Plumb, et al., 2018;²³Hexal, 2020). Methotrexat darf gemäß Fachinformation nur einmal pro Woche eingenommen werden. Dazu soll vom Verordner der Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festgehalten werden. Die Tabletten sollen unzerkaut mit reichlich Wasser vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden (²³Hexal, 2020).

Gemäß der Fachinformation kann Methotrexat für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 52 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (²³Hexal, 2020).

Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Mycophenolat Mofetil bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 2.000 mg/Tag (¹⁸Shi, 2017;²⁴Santana, et al., 2011;²⁵Holle, 2015). Die laut Fachinformation von Mycophenolat Mofetil empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren beträgt 600 mg/m² KO zweimal täglich (²⁶Accord, 2018).

Gemäß der Fachinformation kann Mycophenolat Mofetil für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (²⁶Accord, 2018).

Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Mycophenolat Mofetil bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 2.000 mg/Tag (¹⁸Shi, 2017;²⁴Santana, et al., 2011;²⁵Holle, 2015). Gemäß Fachinformation entspricht dies einer empfohlenen Dosis von 1.440 mg/Tag Mycophenolsäure bei erwachsenen Patienten mit EGPA (²Accord, 2021). Die Behandlung mit Mycophenolsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht dargestellt, da gemäß Fachinformation von Mycophenolsäure nicht genügend Daten vorliegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolsäure bei Kindern und Jugendlichen zu belegen (²Accord, 2021).

Gemäß der Fachinformation kann Mycophenolsäure für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (²Accord, 2021).

Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)

Die in der Literatur empfohlene Dosis für Rituximab bei erwachsenen Patienten mit EGPA beträgt 500-1.000 mg i.v. alle 6 Monate (²⁷G-BA, 2020). Infusionen von Rituximab sollen nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Es müssen Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (³mundipharma, 2020).

Gemäß der Fachinformation kann Rituximab für eine Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Pro Jahr erfolgen demnach 2 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (³mundipharma, 2020). Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Rituximab wird nicht dargestellt, da es keine Angaben zur Anwendung in der Erhaltungsphase gibt (³mundipharma, 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 300 mg alle 4 Wochen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 200 mg alle 4 Wochen < 40 kg: 100 mg alle 4 Wochen	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Systemische Kortikosteroide			
Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Patienten mit Vaskulitiden	Erwachsene: 4-12 mg/Tag Kinder: 2-4 mg/Tag	365
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 1,5-7,5 mg/Tag Kinder: 0,25 mg/kg/Tag	365
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 1,5-7,5 mg/Tag Kinder: 0,25 mg/kg/Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Immunsuppressiva			
Azaathioprin (z. B. Azaathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 2 mg/kg/Tag	365
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 600 mg/m ² Körperoberfläche (KO) oder 15 mg/kg alle 2 Wochen im 1. Monat, dann alle 3-4 Wochen für 3-6 Monate	5 - 10
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene und Kinder: 2-3 mg/kg/Tag für 3-6 Monate	90 - 180
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 10-30 mg/Tag Kinder: Keine Anwendung ^a	365
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 0,3 mg/kg/Woche oder 15-25 mg/Woche Kinder: 10-15 mg/m ² KO/ Woche	52
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.000 mg/Tag Kinder: 600 mg/m ² KO 2x täglich	365
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 1.440 mg/Tag Kinder: Keine Anwendung ^a	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 500-1.000 mg alle 6 Monate Kinder: Keine Anwendung ^a	2
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. a: Leflunomid, Mycophenolsäure und Rituximab findet in der Behandlung von Kindern keine Anwendung und wird deswegen nicht dargestellt (¹medac, 2020; ²Accord, 2021; ³mundipharma, 2020). EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KO: Körperoberfläche; mg: Milligramm			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	13	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 300 mg ($\cong$ 3 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg) Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 200 mg ($\cong$ 2 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg) <40 kg: 100 mg ($\cong$ 1 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg)	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 13x 300 mg = 3.900 mg ($\cong$ 39 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg) Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 13x 200 mg = 2.600 mg ($\cong$ 26 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg) <40 kg: 13x 100 mg = 1.300 mg ($\cong$ 13 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg)

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Kortikosteroide				
Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Patienten mit Vaskulitiden	365	Erwachsene: 4 - 12 mg ($\cong$ 0,25 Tabletten à 16 mg – 0,75 Tabletten à 16 mg) Kinder: 2 - 4 mg ($\cong$ 0,25 Tabletten à 8 mg – 0,25 Tabletten à 16 mg)	Erwachsene: 365x 4 mg = 1.460 mg ($\cong$ 91,25 Tabletten à 16 mg) – 365x 12 mg = 4.380 mg ($\cong$ 273,75 Tabletten à 16 mg) Kinder: 365x 2 mg = 730 mg ($\cong$ 91,25 Tabletten à 8 mg) – 365x 4 mg = 1.460 mg ($\cong$ 91,25 Tabletten à 16 mg)
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	365	Erwachsene: 1,5 mg - 7,5 mg ($\cong$ 0,5 Tabletten à 5 mg – 0,5 Tabletten à 5 mg + 0,25 Tabletten à 20 mg) Kinder^a: 0,25 mg/kg 6 Jahre^b: 6 mg ($\cong$ 0,25 Tablette à 20 mg) 17 Jahre^c: 17 mg ($\cong$ 0,5 Tabletten à 5 mg + 0,75 Tabletten à 20 mg)	Erwachsene: 365x 1,5 mg = 547,5 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg) – 365x 7,5 mg = 2.737 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg + 91,25 Tabletten à 20 mg) Kinder^a: 365x 6 mg = 2.190 mg ($\cong$ 91,25 Tabletten à 20 mg) – 365x 17 mg = 6.205 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg + 273,75 Tabletten à 20 mg)

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)
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	365	Erwachsene: 1,5 mg - 7,5 mg ($\cong$ 0,5 Tabletten à 5 mg – 0,5 Tabletten à 5 mg + 0,25 Tabletten à 20 mg) Kinder ^a : 0,25 mg/kg 6 Jahre ^b : 6 mg ($\cong$ 0,25 Tablette à 20 mg) 17 Jahre ^c : 17 mg ($\cong$ 0,5 Tabletten à 5 mg + 0,75 Tabletten à 20 mg)	Erwachsene: 365x 1,5 mg = 547,5 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg) – 365x 7,5 mg = 2.737 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg + 91,25 Tabletten à 20 mg) Kinder ^a : 365x 6 mg = 2.190 mg ($\cong$ 91,25 Tabletten à 20 mg) – 365x 17 mg = 6.205 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 5 mg + 273,75 Tabletten à 20 mg)
Immunsuppressiva				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	365	Erwachsene: 2 mg/kg ^d = 154 mg ($\cong$ 1 Tablette à 100 mg + 1 Tablette à 50 mg) Kinder ^a : 2 mg/kg 6 Jahre ^b : 47 mg ($\cong$ 1 Tablette à 50 mg)	Erwachsene: 365x 154 mg = 56.210 mg ($\cong$ 365 Tabletten à 100 mg + 365 Tabletten à 50 mg) Kinder ^a : 365x 47 mg = 17.155 mg ($\cong$ 365 Tabletten à 50 mg) – 365x 134 mg = 48.910 mg ($\cong$ 365 Tabletten à 100 mg + 365 Tabletten à 50 mg)

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)
			17 Jahre ^c : 134 mg ($\cong$ 1 Tablette à 100 mg + 1 Tablette à 50 mg)	
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	5 - 10	Erwachsene: 600 mg/m ² KO ^e oder 15 mg/kg ^d = 1.140 mg - 1.160 mg ($\cong$ 1 Durchstechflasche à 200 mg + 1 Durchstechflasche à 1.000 mg) Kinder ^a : 15 mg/kg oder 600 mg/m ² KO 6 Jahre ^{b,f} : 354 mg - 540 mg 17 Jahre ^{c,g} : 1.005 mg - 1.086 mg	5x 1.140 mg = 5.700 mg ($\cong$ 5 Durchstechflaschen à 200 mg + 5 Durchstechflaschen à 1.000 mg) – 10x 1.160 mg = 11.600 mg ($\cong$ 10 Durchstechflaschen à 200 mg + 10 Durchstechflaschen à 1.000 mg) Kinder ^a : 5x 354 mg = 1.770 mg ($\cong$ 10 Durchstechflaschen à 200 mg) – 10x 1.086 mg = 10.860 mg ($\cong$ 10 Durchstechflaschen à 1.000 mg)
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	90 - 180	Erwachsene: 2-3 mg/kg ^d = 154 – 231 mg ($\cong$ 3 Tabletten à 50 mg - 5 Tabletten à 50 mg) Kinder ^a :	Erwachsene: 90x 154 mg = 13.860 mg ($\cong$ 270 Tabletten à 50 mg - – 180x 231 mg = 41.580 mg ($\cong$ 900 Tabletten à 50 mg) Kinder ^a :

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)
			2-3 mg/kg 6 Jahre ^b : 47 – 71 mg 17 Jahre ^c : 134 – 201 mg ($\cong$ 1 Tablette à 50 mg - 4 Tabletten à 50 mg)	90x 47 mg = 4.230 mg ($\cong$ 90 Tabletten à 50 mg) – 180x 201 mg = 36.180 mg ($\cong$ 720 Tabletten à 50 mg)
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	365	Erwachsene: 10 – 30 mg ($\cong$ 0,5 Tabletten à 20 mg – 1,5 Tabletten à 20 mg) Kinder ^a : Keine Anwendung	Erwachsene: 365x 10 mg = 3.650 mg ($\cong$ 182,5 Tabletten à 20 mg) – 365x 30 mg = 10.950 mg ($\cong$ 547,5 Tabletten à 20 mg) Kinder ^a : Keine Anwendung
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	52	Erwachsene: 0,3 mg/kg ^d = 23 mg oder 15-25 mg ($\cong$ 1 Tablette à 15 mg – 1 Tablette à 10 mg + 1 Tablette à 15 mg) Kinder ^a : 10-15 mg/m ² KO 6 Jahre ^f :	Erwachsene: 52x 15 mg = 780 mg ($\cong$ 52 Tabletten à 15 mg) – 52x 25 mg = 1.300 mg ($\cong$ 52 Tabletten à 10 mg + 52 Tabletten à 15 mg) Kinder ^a : 52x 9 mg = 468 mg ($\cong$ 52 Tabletten à 10 mg) –

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)
			9 – 14 mg 17 Jahre ^a : 18 – 27 mg (≙ 1 Tablette à 10 mg - 2 Tabletten à 10 mg + 1 Tablette à 7,5 mg)	52x 27 mg = 1.404 mg (≙ 104 Tabletten à 10 mg + 52 Tabletten à 7,5 mg)
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	365	Erwachsene: 2.000 mg (≙ 4 Tabletten à 500 mg) Kinder ^a : 600 mg/m ² 2x täglich 6 Jahre ^f : 1.080 mg (≙ 2 Tabletten à 500 mg) 17 Jahre ^g : 2.172 mg (≙ 4 Tabletten à 500 mg)	Erwachsene: 365x 2.000 mg = 730.000 mg (≙ 1.460 Tabletten à 500 mg) Kinder ^a : 365x 1.080 mg = 394.200 mg (≙ 730 Tabletten à 500 mg) - 365x 2.172 mg = 792.780 mg (≙ 1.460 Tabletten à 500 mg)
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	365	Erwachsene: 1.440 mg (≙ 4 Tabletten à 360 mg) Kinder ^a : Keine Anwendung	Erwachsene: 365x 1.440 mg = 525.600 mg (≙ 1.460 Tabletten à 360 mg) Kinder ^a : Keine 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)
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	2	Erwachsene: 500-1.000 mg ($\triangleq$ 1 Durchstechflasche à 500 mg – 2 Durchstechflaschen à 500 mg) Kinder ^a : Keine Anwendung	Erwachsene: 2x 500 mg = 1.000 mg ($\triangleq$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg) - 2x 1.000 mg = 2.000 mg ($\triangleq$ 4 Durchstechflaschen à 500 mg) Kinder ^a : Keine Anwendung

a: Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird für die Altersspanne 6 – 17 Jahre dargestellt, da das zu bewertende Arzneimittel für Kinder ab 6 Jahren zugelassen ist. Um die Behandlung dieser Altersgruppe möglichst exakt darzustellen, wurden die Angaben mithilfe einer Spanne mit dem unteren Wert von 6 Jahren und dem oberen Wert von 17 Jahren berechnet.

b: Für das Körpergewicht eines durchschnittlichen 6-jährigen Kindes wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 23,6 kg entsprechend der Statistik „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“ des Statistischen Bundesamts angenommen (²⁸GBE, 2017).

c: Für das Körpergewicht eines durchschnittlichen 17-jährigen Jugendlichen wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 67 kg entsprechend der Statistik „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“ des Statistischen Bundesamts angenommen (²⁸GBE, 2017).

d: Für das Körpergewicht wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen (²⁹Destatis, 2018).

e: Für die durchschnittliche Körperoberfläche eines durchschnittlichen Erwachsenen wurde der Wert 1,90 m² verwendet.

f: Für die durchschnittliche Körperoberfläche eines 6-jährigen Kindes wurde der Wert 0,90 m² verwendet.

g: Für die durchschnittliche Körperoberfläche eines 17-jährigen Jugendlichen wurde der Wert 1,81 m² verwendet.

EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KO: Körperoberfläche; mg: Milligramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 (⁸EMA, 2021).

Die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden, im Falle der systemischen Kortikosteroide (SCS) (Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon), den Fachinformationen der wirtschaftlichsten Präparate entnommen (⁴Merck Serono GmbH, 2021;⁵Merck Serono GmbH, 2021;⁶Zentiva, 2021;⁷Zentiva, 2021). Für die Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure und Rituximab) wurden die Angaben zum Behandlungsmodus der Literatur sowie den Fachinformationen entnommen (¹medac, 2020;²Accord, 2021;³mundipharma, 2020;⁹Puéchal, 2019;¹⁰Nguyen, et al., 2018;¹¹Navarro-Mendoza, et al., 2018;¹²Hexal, 2020;¹³Hexal, 2020;¹⁴Baxter, 2015;¹⁵Salvador, 2020;¹⁶Moosig, et al., 2019;¹⁷Raffray, et al., 2020;¹⁸Shi, 2017;¹⁹Hassan, et al., 2017;²⁰Pagnoux, 2016;²¹Moosig, et al., 2013;²²Plumb, et al., 2018;²³Hexal, 2020;²⁴Santana, et al., 2011;²⁵Holle, 2015;²⁶Accord, 2018;²⁷G-BA, 2020).

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde, im Falle von Dosierungsspannen, jeweils die niedrigste und die höchste tägliche Dosierung für die Indikation des Arzneimittels aus den Fachinformationen bzw. der Literatur 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 Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 13 Behandlungstagen und einem Verbrauch pro Gabe von 300 mg beträgt der jährliche Verbrauch für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 39 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg und somit insgesamt 3.900 mg Mepolizumab pro Jahr. Bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren wird bei einem Gewicht von ≥ 40 kg eine Dosis von 200 mg pro Gabe und bei einem Gewicht < 40 kg eine Dosis von 100 mg pro Gabe empfohlen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 26 bzw. 13 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg und somit insgesamt 2.600 mg bzw. 1.300 mg Mepolizumab pro Jahr (⁸EMA, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Methylprednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Vaskulitiden folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 4 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 1.460 mg. Bei einer täglichen Gabe von 12 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 4.380 mg. Das entspricht 91,25 Tabletten à 16 mg bis 273,75 Tabletten à 16 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich viertelbar (⁷Zentiva, 2021). 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Methylprednisolon zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Vaskulitiden folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 2 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 730 mg. Bei einer täglichen Gabe von 4 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 1.460 mg. Das entspricht 91,25 Tabletten à 8 mg bis 91,25 Tablette à 16 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich viertelbar sind (⁶Zentiva, 2021; ⁷Zentiva, 2021). 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.

Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)

Erwachsene

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 von erwachsenen Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 1,5 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 547 mg. Bei einer täglichen Gabe von 7,5 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.737 mg. Das

entspricht 182,5 Tabletten à 5 mg bis 182,5 Tabletten à 5 mg und 91,25 Tabletten à 20 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich halbierbar (5 mg) bzw. viertelbar (20 mg) sind (⁴Merck Serono GmbH, 2021). 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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 von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kg/Tag. Um die Unterschiede des Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zu berücksichtigen wird der Verbrauch mit einer Spanne dargestellt. Die untere Grenze ist das durchschnittliche Körpergewicht eines sechsjährigen Kindes, das laut Statistischem Bundesamt bei 23,6 kg liegt. Die obere Grenze ist das durchschnittliche Körpergewicht eines 17-jährigen Jugendlichen, das laut Statistischem Bundesamt bei 67 kg liegt (²⁸GBE, 2017).

Bei einer täglichen Gabe von 0,25 mg/kg und einem Körpergewicht von 23,6 kg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.190 mg. Bei einer täglichen Gabe von 0,25 mg/kg und einem Körpergewicht von 67 kg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 6.205 mg.

Das entspricht 91,25 Tabletten à 20 mg bis 182,5 Tabletten à 5 mg und 273,75 Tabletten à 20 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich halbierbar (5 mg) bzw. viertelbar (20 mg) sind (⁴Merck Serono GmbH, 2021). 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.

Die Angaben beruhen auf den Angaben der Fachinformation. Diese Angaben entsprechen jedoch eher dem oberen Dosierungslimit und es ist von einer Dosisreduktion im Laufe der Therapie auszugehen. Diese ist patientenindividuell und kann nicht dargestellt werden.

Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)

Erwachsene

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 von erwachsenen Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 1,5 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 547 mg. Bei einer täglichen Gabe von 7,5 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.737 mg. Das entspricht 182,5 Tabletten à 5 mg bis 182,5 Tabletten à 5 mg und 91,25 Tabletten à 20 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich halbierbar (5 mg) bzw. viertelbar (20 mg) sind (⁵Merck Serono GmbH, 2021). 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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 von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kg/Tag. Um die Unterschiede des Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zu berücksichtigen wird der Verbrauch mit einer Spanne dargestellt. Die untere Grenze ist das durchschnittliche Körpergewicht eines sechsjährigen Kindes, das laut Statistischem Bundesamt bei 23,6 kg liegt. Die obere Grenze ist das durchschnittliche Körpergewicht eines 17-jährigen Jugendlichen, das laut Statistischem Bundesamt bei 67 kg liegt (²⁸GBE, 2017).

Bei einer täglichen Gabe von 0,25 mg/kg und einem Körpergewicht von 23,6 kg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.190 mg. Bei einer täglichen Gabe von 0,25 mg/kg und einem Körpergewicht von 67 kg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 6.205 mg.

Das entspricht 91,25 Tabletten à 20 mg bis 182,5 Tabletten à 5 mg und 273,75 Tabletten à 20 mg, da die Tabletten laut Fachinformation dosisgleich halbierbar (5 mg) bzw. viertelbar (20 mg) sind (⁵Merck Serono GmbH, 2021). 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.

Die Angaben beruhen auf den Angaben der Fachinformation. Diese Angaben entsprechen jedoch eher dem oberen Dosierungslimit und es ist von einer Dosisreduktion im Laufe der Therapie auszugehen. Diese ist patientenindividuell und kann nicht dargestellt werden.

Immunsuppressiva

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

Erwachsene

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 von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg 154 mg. Die Angabe des durchschnittlichen Körpergewichts wurde der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ entnommen (²⁹Destatis, 2018). Der jährliche Verbrauch pro Patient beträgt bei einer täglichen Gabe 56.210 mg. Das entspricht 365 Tabletten à 100 mg und 365 Tabletten à 50 mg (¹²Hexal, 2020; ¹³Hexal, 2020).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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 von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg 47 mg und bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg 134 mg. Die Angaben des durchschnittlichen Körpergewichts wurden der Statistik des Statistischen Bundesamts zu den „Durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen (²⁸GBE, 2017). Der jährliche Verbrauch pro Patient beträgt bei einer täglichen Gabe 17.155-48.910 mg. Das entspricht 365 Tabletten à 50 mg bis 365 Tabletten à 100 mg und 365 Tabletten à 50 mg (¹²Hexal, 2020; ¹³Hexal, 2020).

Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg und Endoxan oral 50 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Cyclophosphamid i.v. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Die empfohlene Dosis liegt bei 600 mg/m² Körperoberfläche oder 15 mg/kg Körpergewicht.

Die durchschnittliche Körperoberfläche wurde in diesem Dossier mithilfe der Dubois-Formel berechnet (³⁰Psychrembel, 2018):

$$KO [m^2] = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körperlänge [cm]}^{0,725} \times 0,007184 [m^2/kg/cm]$$

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg und einer durchschnittlichen Körperlänge von 172 cm in Deutschland (²⁹Destatis, 2018) ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m².

Demnach beträgt die empfohlene Dosis pro Gabe für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten bei einer Menge von 600 mg/m² Körperoberfläche 1.140 mg. Bei einer Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht ergibt sich bei einem Durchschnittsgewicht von 77 kg ein Verbrauch pro Gabe von 1.160 mg. Die Angabe des durchschnittlichen Körpergewichts wurde der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ entnommen (²⁹Destatis, 2018). Cyclophosphamid soll in der intravenösen Darreichungsform im ersten Monat alle zwei Wochen und anschließend alle 3-4 Wochen für 3-6 Monate gegeben werden (¹⁰Nguyen, et al., 2018; ¹⁵Salvador, 2020; ¹⁶Moosig, et al., 2019). Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 5.700 mg bis 11.400 mg bzw. 5.800 mg bis 11.600 mg. Das entspricht 5 Durchstechflaschen à 200 mg und 5 Durchstechflaschen à 1.000 mg bis 10 Durchstechflaschen à 200 mg und 10 Durchstechflaschen à 1.000 mg (¹⁴Baxter, 2015).

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Cyclophosphamid oral zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 2-3 mg/kg Körpergewicht beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg 154-231 mg. Die Angabe des durchschnittlichen Körpergewichts wurde der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ entnommen (²⁹Destatis, 2018). Cyclophosphamid soll in der oralen Darreichungsform täglich für 3-6 Monate eingenommen werden (¹⁷Raffray, et al., 2020; ¹⁸Shi, 2017; ¹⁹Hassan, et al., 2017). Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Patient von 13.860 mg bis 41.580 mg. Das entspricht 270 Tabletten à 50 mg bis 900 Tabletten à 50 mg (¹⁴Baxter, 2015).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Cyclophosphamid i.v. zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Die empfohlene Dosis liegt bei 600 mg/m² Körperoberfläche oder 15 mg/kg Körpergewicht.

Die durchschnittliche Körperoberfläche wurde in diesem Dossier mithilfe der Dubois-Formel berechnet (³⁰Psychrembel, 2018):

$$KO [m^2] = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körperlänge [cm]}^{0,725} \times 0,007184 [m^2/kg/cm]$$

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg und einer durchschnittlichen Körperlänge von 122 cm bei 6-jährigen Kindern in Deutschland (²⁸GBE, 2017) ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 0,90 m².

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg und einer durchschnittlichen Körperlänge von 174 cm bei 17-jährigen Jugendlichen in Deutschland (²⁸GBE, 2017) ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,81 m².

Demnach beträgt die empfohlene Dosis pro Gabe für ein 6-jähriges Kind, bei einer Menge von 600 mg/m² Körperoberfläche, 540 mg. Bei einer Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht ergibt sich bei einem Durchschnittsgewicht von 23,6 kg ein Verbrauch pro Gabe von 354 mg. Die empfohlene Dosis pro Gabe für einen 17-jährigen Jugendlichen beträgt, bei einer Menge von 600 mg/m² Körperoberfläche, 1.086 mg. Bei einer Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht ergibt sich bei einem Durchschnittsgewicht von 67 kg ein Verbrauch pro Gabe von 1.005 mg. Die Angaben des durchschnittlichen Körpergewichts wurden der Statistik des Statistischen Bundesamts zu den „Durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen (²⁸GBE, 2017).

Cyclophosphamid soll in der intravenösen Darreichungsform im ersten Monat alle zwei Wochen und anschließend alle 3-4 Wochen für 3-6 Monate gegeben werden (¹⁰Nguyen, et al., 2018;¹⁵Salvador, 2020;¹⁶Moosig, et al., 2019). Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient zwischen 1.770 mg bis 10.860 mg. Das entspricht 10 Durchstechflaschen à 200 mg bis 10 Durchstechflaschen à 1.000 mg (¹⁴Baxter, 2015).

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Cyclophosphamid oral zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 2-3 mg/kg Körpergewicht beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg 47-71 mg. Bei einer Gabe von 2-3 mg/kg Körpergewicht beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg 134-201 mg. Die Angaben des durchschnittlichen Körpergewichts wurden der Statistik des Statistischen Bundesamts zu den „Durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen (²⁸GBE, 2017). Cyclophosphamid soll in der oralen Darreichungsform täglich für 3-6 Monate eingenommen werden (¹⁷Raffray, et al., 2020;¹⁸Shi, 2017;¹⁹Hassan, et al., 2017). Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Patient von 4.230 mg bis 36.180 mg. Das entspricht 90 Tabletten à 50 mg bis 720 Tabletten à 50 mg (¹⁴Baxter, 2015).

Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Leflunomid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 10 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 3.650 mg. Bei einer täglichen Gabe von 30 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 10.950 mg. Das entspricht 182,5 Tabletten à 20 mg bis 547,5 Tabletten à 20 mg (¹medac, 2020).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Die Behandlung mit Leflunomid wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht dargestellt, da gemäß Fachinformation von Leflunomid keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgen soll (¹medac, 2020).

Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Methotrexat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 0,3 mg/kg pro Woche beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg 23 mg. Die Angabe des durchschnittlichen Körpergewichts wurde der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ entnommen (²⁹Destatis, 2018). Der jährliche Verbrauch pro Patient liegt demnach bei 1.196 mg. Das entspricht 52 Tabletten à 10 mg und 52 Tabletten à 15 mg (²³Hexal, 2020). Alternativ ist eine Dosierung mit 15-25 mg pro Woche möglich. Bei einer Gabe von 15 mg pro Woche beträgt der der jährliche Verbrauch pro Patient 780 mg. Bei einer Gabe von 25 mg pro Woche beträgt der der jährliche Verbrauch pro Patient 1.300 mg. Das entspricht 52 Tabletten à 15 mg bis 52 Tablette à 10 mg und 52 Tablette à 15 mg (²³Hexal, 2020).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Methotrexat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 10-15 mg/m² Körperoberfläche pro Woche beträgt der Verbrauch pro Gabe bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 0,90 m² bei 9-14 mg und bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,81 m² bei 18-27 mg. Der jährliche Verbrauch pro Patient liegt demnach zwischen 468 und 1.404 mg. Das entspricht 52 Tabletten à 10 mg bis 104 Tabletten à 10 mg und 52 Tabletten à 7,5 mg (²³Hexal, 2020).

Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mycophenolat Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 2.000 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 730.000 mg. Das entspricht 1.460 Tabletten à 500 mg (²⁶Accord, 2018).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mycophenolat Mofetil zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer Gabe von 600 mg/m² KO zweimal täglich beträgt der Verbrauch pro Tag bei einer Körperoberfläche von 0,90 m² 540 mg pro Gabe und 1.080 mg pro Tag. Bei einer Körperoberfläche von 1,81 m² beträgt der Verbrauch pro Gabe 1.086 mg und pro Tag 2.172 mg. Der jährliche Verbrauch pro Patient liegt zwischen 394.200 mg und 792.780 mg. Das entspricht 730 Tabletten à 500 mg bis 1.460 Tabletten à 500 mg (²⁶Accord, 2018).

Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mycophenolsäure zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 1.440 mg beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 525.600 mg. Das entspricht 1.460 Tabletten à 360 mg (²Accord, 2021).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Die Behandlung mit Mycophenolsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht dargestellt, da gemäß Fachinformation von Mycophenolsäure Accord nicht genügend Daten vorliegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolsäure Accord bei Kindern und Jugendlichen zu belegen (²Accord, 2021).

Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)

Erwachsene

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei zwei Behandlungstagen pro Jahr mit 500 mg pro Behandlung beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 1.000 mg. Bei zwei Behandlungstagen pro Jahr mit 1.000 mg pro

Behandlung beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 2.000 mg. Das entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg bis 4 Durchstechflaschen à 500 mg (³mundipharma, 2020).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Rituximab wird nicht dargestellt, da es keine Angaben zu Anwendung in der Erhaltungsphase gibt (³mundipharma, 2020).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815860)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815877)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815831)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815848)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 1 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329803)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nucala 100 mg, 3 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329849)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Systemische Kortikosteroide		
Methylprednisolon (Predni M 8 mg, 100 St., PZN: 8693706)	44,77 ^d	40,33 [1,77 ^b , 2,67 ^c]
Methylprednisolon (Predni M 16 mg, 100 St., PZN: 7567069)	73,57 ^d	66,85 [1,77 ^b , 4,95 ^c]
Prednisolon (Decortin H 5 mg, 100 St., PZN: 263047)	15,16 ^d	13,06 [1,77 ^b , 0,33 ^c]
Prednisolon (Decortin H 20 mg, 100 St., PZN: 3740068)	21,35 ^d	18,76 [1,77 ^b , 0,82 ^c]
Prednison (Decortin 5 mg, 100 St., PZN: 262763)	16,47 ^d	14,27 [1,77 ^b , 0,43 ^c]
Prednison (Decortin 20 mg, 100 St., PZN: 4689895)	29,01 ^d	25,82 [1,77 ^b , 1,42 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Immunsuppressiva		
Azathioprin (Azathioprin Hexal, 50 mg, 100 St., PZN: 3363915)	40,40 ^d	36,31 [1,77 ^b , 2,32 ^c]
Azathioprin (Azathioprin Hexal, 100 mg, 100 St., PZN: 7504442)	57,74 ^d	52,28 [1,77 ^b , 3,69 ^c]
Cyclophosphamid (Endoxan i.v. 200 mg, 10 St., PZN: 334480)	60,98 ^a	56,44 [1,77 ^b , 2,77 ^c]
Cyclophosphamid (Endoxan i.v. 1.000 mg, PZN: 6317577)	123,70 ^a	115,69 [1,77 ^b , 6,24 ^c]
Cyclophosphamid (Endoxan oral 50 mg, 100 St., PZN: 3141876)	49,52 ^d	44,71 [1,77 ^b , 3,04 ^c]
Leflunomid (Leflunomid medac 20 mg, 60 St., PZN: 6498550)	166,77 ^d	152,68 [1,77 ^b , 12,32 ^c]
Methotrexat (MTX Hexal 7,5 mg, 30 St., PZN: 1315591)	33,47 ^d	29,93 [1,77 ^b , 1,77 ^c]
Methotrexat (MTX Hexal 10 mg, 30 St., PZN: 4939139)	41,35 ^d	37,18 [1,77 ^b , 2,40 ^c]
Methotrexat (MTX Hexal 15 mg, 30 St., PZN: 4946659)	57,51 ^d	52,06 [1,77 ^b , 3,68 ^c]
Mycophenolat Mofetil (Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg, 250 St., PZN: 12724565)	465,58 ^d	427,86 [1,77 ^b , 35,95 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mycophenolsäure (Mycophenolsäure Accord 360 mg, 250 St., PZN: 12671780)	455,02 ^d	418,13 [1,77 ^b , 35,12 ^c]
Rituximab (Truxima 500 mg, 1 St. PZN: 12728936)	1777,06 ^a	1691,11 [1,77 ^b , 84,18 ^c]
^a Taxe-Verkaufspreis ^b Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b ^d Festbetrag Abs.: Absatz; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; St.: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 (³¹Lauer-Fischer GmbH, 2021). Es werden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Therapieempfehlung für die Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit EGPA 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 (³²GKV-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

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg, 100 St., PZN: 8693706) beläuft sich auf 44,77 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (2,67 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 40,33 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Methylprednisolon (z. B. Predni M 16 mg, 100 St., PZN: 7567069) beläuft sich auf 73,57 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,95 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 66,85 €.

Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg, 100 St., PZN: 263047) beläuft sich auf 15,16 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,33 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 13,06 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg, 100 St., 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 5 mg bzw. 20 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Prednison (z. B. Decortin 5 mg, 100 St., PZN: 262763) beläuft sich auf 16,47 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,43 €) und des

Apothekenabschlages nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 14,27 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Prednison (z. B. Decortin 20 mg, 100 St., 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 €.

Immunsuppressiva

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

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Azathioprin (Azathioprin Hexal 50 mg, 100 St., 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 (z. B. (Azathioprin Hexal 100 mg, 100 St., 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 €.

Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg und Endoxan oral 50 mg)

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 10 St., PZN: 334480) beträgt 60,98 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (2,77 €) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 56,44 €.

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 1.000 mg, 6 St., PZN: 6317577) beträgt 123,70 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6,24 €) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 115,69 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg, 100 St., PZN: 3141876) beläuft sich auf 49,52 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (3,04 €) und des Apothekenabschlages nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 44,71 €.

Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg, 60 St., PZN: 6498550) beläuft sich auf 166,77 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (12,32 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 152,68 €.

Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 30 St., PZN: 1315591) beläuft sich auf 33,47 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (1,77 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 29,93 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Methotrexat (z. B. MTX Hexal 10 mg, 30 St., PZN: 4939139) beläuft sich auf 41,35 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (2,40 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 37,18 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Methotrexat (z. B. MTX Hexal 15 mg, 30 St., PZN: 4946659) beläuft sich auf 57,51 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,68 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 52,06 €.

Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg, 250 St., PZN: 12724565) beläuft sich auf 465,58 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (35,95 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 427,86 €.

Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg, 250 St., PZN: 12671780) beläuft sich auf 455,02 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (35,12 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 418,13 €.

Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung Rituximab (z. B. Truxima 500 mg, 1 St., PZN: 12728936) beträgt 1.777,06 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (84,18 €) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 1.691,11 €.

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 3-15 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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Kortikosteroide				
Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Patienten mit Vaskulitiden	Keine	0	0
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Keine	0	0
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Keine	0	0

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
Immunsuppressiva				
Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	4 – 12
		Bestimmung der Leberfunktion	1	12
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteraler Zubereitung (Hilfsaxe)	1	5 – 10
		Infusion	1	5 – 10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Harnstreifentest	1	12
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Harnstreifentest	1	12
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	7
		GPT	1	7
		Kontrolle des Blutdrucks	1	26
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
		Alkalische Phosphatase	1	12
		GOT	1	12
		GPT	1	12
		Gamma-GT	1	12
		Harn-Mikroskopie	1	12
		Harnstoff	1	12
		Kreatinin, enzymatisch	1	12
		Gesamteiweiß Liquor/Harn	1	12
		Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen	1	12

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
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	12
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfsstufe)	1	2
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	2
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 (⁸EMA, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)

Aus der Fachinformation von Methylprednisolon gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (⁶Zentiva, 2021; ⁷Zentiva, 2021).

Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)

Aus der Fachinformation von Prednisolon gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (⁴Merck Serono GmbH, 2021).

Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)

Aus der Fachinformation von Prednison gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (⁵Merck Serono GmbH, 2021).

Immunsuppressiva

Azathioprin (z. B. Azathioprin Hexal 50 mg bzw. 100 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 (¹²Hexal, 2020; ¹³Hexal, 2020).

Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg und Endoxan oral 50 mg)

Während der Therapie mit Cyclophosphamid müssen gemäß Fachinformation das Blutbild (einschließlich Leukozytenzahlen, Thrombozytenzahlen und Hämoglobinwert) und das Harnsediment regelmäßig kontrolliert und überwacht werden (¹⁴Baxter, 2015). Bei der intravenösen Darreichungsform entstehen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung gemäß Hilfstaxe (³³GKV-SV, 2021). Außerdem sind die Kosten für die Infusion zu berücksichtigen.

Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)

Während der Therapie mit Leflunomid müssen gemäß Fachinformation müssen die Alaninaminotransferase und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl) in einem Abstand von acht Wochen regelmäßig kontrolliert werden. Zusätzlich muss der Blutdruck in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (¹medac, 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 Leflunomid keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (Stand 3. Quartal 2021, (³⁴KBV, 2021).

Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg bzw. 15 mg)

Während der Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten gemäß Fachinformation engmaschig in monatlichen Abständen beobachtet werden. Die Mundhöhle und der Rachen müssen auf Schleimhautveränderungen inspiziert werden (²³Hexal, 2020). Für die Inspektion der Mundhöhle und des Rachens existiert jedoch keine eigenständige Ziffer im EBM, diese sind bereits in der Grundpauschale EBM 03000 abgedeckt. Daher fallen hierfür im Rahmen der Anwendung von Methotrexat keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (³⁴KBV, 2021). Außerdem muss das komplette Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten regelmäßig

kontrolliert werden. Auch müssen die leberbezogenen Enzyme im Serum überwacht werden. Dies wird anhand der folgenden Parameter gemacht: Alkalische Phosphatase, GOT, GPT und Gamma-GT. Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinalysen überwacht werden. Dies erfolgt anhand der folgenden Leistungen: Harn-Mikroskopie, Harnstoff, Kreatinin, enzymatisch und Gesamteiweiß Liquor/Harn (²³Hexal, 2020).

Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)

Während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil wird die regelmäßige Kontrolle des Blutbilds einmal pro Monat empfohlen (²⁶Accord, 2018).

Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)

Während der Behandlung mit Mycophenolsäure wird die regelmäßige Kontrolle des Blutbilds einmal pro Monat empfohlen (²Accord, 2021).

Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)

Während der Therapie mit Rituximab wird gemäß Fachinformation eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds vor jedem Zyklus empfohlen (³mundipharma, 2020). Außerdem entstehen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe (³³GKV-SV, 2021). Desweiteren sind die Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer: 32122)	1,10
Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer: 32068)	0,25
GOT (EBM-Ziffer: 32069)	0,25
GPT (EBM-Ziffer: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM-Ziffer: 32071)	0,25
Harnstoff (EBM-Ziffer: 32065)	0,25
Kreatinin, enzymatisch (EBM-Ziffer: 32067)	0,40
Gesamteiweiß Liquor / Harn (EBM-Ziffer: 32237)	6,30
Harnstreifentest (EBM-Ziffer: 32033)	0,50
Harn-Mikroskopie (EBM-Ziffer: 32031)	0,25
Infusion, (EBM-Ziffer: 02100)	7,45
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	18,36
Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteraler Zubereitung (gem. Hilfstaxe)	81,00
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase	

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

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die entsprechende EBM-Ziffer für die in Tabelle 3-17 dargestellten Untersuchungen aus dem EBM-Katalog des 3. Quartals 2021 (Stand: 01.07.2021) herangezogen. Laut EBM-Katalog 2021 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (³⁴KBV, 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 eine Vergütung in Höhe von 1,10 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32068 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung des GOT-Werts ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32069 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung des GPT-Werts ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32070 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung des Gamma-GT-Werts ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32071 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung des Harnstoffs ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32065 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die enzymatische Bestimmung des Kreatininwerts ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32067 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,40 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Bestimmung des Gesamteiweiß im Liquor oder Harn ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32237 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 6,30 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Durchführung eines Harnstreifentests auf mindestens fünf der folgenden Parameter: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spezifisches Gewicht, Ketonkörper ggf. einschließlich Kontrolle auf Ascorbinsäure einschließlich visueller oder apparativer Auswertung ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32033 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,50 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32031 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 0,25 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Die Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 02101 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 18,36 € zugeordnet (³⁴KBV, 2021).

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € abgerechnet werden. Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fällt ein Zuschlag von 81,00 € je fertiger Applikation an (³³GKV-SV, 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	Keine	0,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Systemtische Kortikosteroide			
Methylprednisolon (z. B. Predni M 8 mg bzw. 16 mg)	Patienten mit Vaskulitiden	Keine	0,00

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
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Keine	0,00
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Keine	0,00
Immunsuppressiva			
Aza thioprin (z. B. Aza thioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	4,40 – 13,20
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteraler Zubereitung (Hilfstaxe)	405,00 – 810,00
		Infusion	37,25 - 74,50
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Hamstreifentest	6,00
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Hamstreifentest	6,00
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	GPT	1,75
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	7,70

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
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
		Alkalische Phosphatase	3,00
		GOT	3,00
		GPT	3,00
		Gamma-GT	3,00
		Ham-Mikroskopie	3,00
		Hamstoff	3,00
		Kreatinin, enzymatisch	4,80
		Gesamteiweiß Liquor/Ham	75,60
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	13,20
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	142,00
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	36,72
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	2,20
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 48.488,44 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 32.325,63 <40 kg: 16.162,81	0,00	0,00	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre: 48.488,44 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren: ≥ 40 kg: 32.325,63 <40 kg: 16.162,81
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Systemische Kortikosteroide					
Methylprednisolon (z. B. PredniM 8 mg bzw. 16 mg)	Erwachsene Patienten mit Vaskulitiden	Erwachsene: 61,00 - 183,00 Kinder: 36,80 - 61,00	0,00	0,00	Erwachsene: 61,00 - 183,00 Kinder: 36,80 - 61,00
Prednisolon (z. B. Decortin H 5 mg bzw. 20 mg)	Erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 23,83 - 40,95 Kinder: 47,67 - 105,74	0,00	0,00	Erwachsene: 23,83 - 40,95 Kinder: 47,67 - 105,74

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
Prednison (z. B. Decortin 5 mg bzw. 20 mg)	Erwachsene Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom als Initialtherapie oder Remissionserhaltung, bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva	Erwachsene: 26,04 - 49,60 Kinder: 52,09 - 125,25	0,00	0,00	Erwachsene: 26,04 - 49,60 Kinder: 52,09 - 125,25
Immunsuppressiva					
Aza thioprin (z. B. Aza thioprin Hexal 50 mg bzw. 100 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 323,35 Kinder: 132,53 - 323,35	63,20 - 72,00	0,00	Erwachsene: 368,55 - 395,35 Kinder: 195,73 - 395,35
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan i.v. 200 mg, 1.000 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 124,63 - 249,26 Kinder: 56,44 - 192,82	56,45 - 93,70	405,00 - 810,00	Erwachsene: 586,08 - 1.152,96 Kinder: 517,89 - 1.096,52
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan oral 50 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 120,72 - 402,39 Kinder: 40,24 - 321,91	19,20	0,00	Erwachsene: 139,92 - 421,59 Kinder: 59,44 - 341,11
Leflunomid (z. B. Leflunomid medac 20 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 464,40 - 1393,21 Kinder: keine Anwendung	9,45	0,00	Erwachsene: 473,85 - 1.402,66 Kinder: keine 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
Methotrexat (z. B. MTX Hexal 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 90,24 - 154,68 Kinder: 64,45 - 180,77	111,60	0,00	Erwachsene: 201,84 - 266,28 Kinder: 176,05 - 292,37
Mycophenolat Mofetil (z. B. Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.498,70 Kinder: 1.249,35 - 2.498,70	13,20	0,00	Erwachsene: 2.511,90 Kinder: 1.262,55 - 2.511,90
Mycophenolsäure (z. B. Mycophenolsäure Accord 360 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 2.441,88 Kinder: keine Anwendung	13,20	0,00	Erwachsene: 2.455,08 Kinder: keine Anwendung
Rituximab (z. B. Truxima 500 mg)	Patienten mit EGPA	Erwachsene: 3.382,22 - 6.764,44 Kinder: keine Anwendung	38,92	142,00	Erwachsene: 3.563,14 - 6.945,36 Kinder: keine Anwendung
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-18 wurde auf Basis des in Tabelle 3-13 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 (³⁵GSK, 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 EGPA

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 Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). 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 Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (⁸EMA, 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 70,70% liegt. In der diesem Dossier zugrundeliegenden Studie MEA115921 (MIRRA) war vorhandenes Asthma plus Eosinophilie als Einschlusskriterium definiert, so dass 100% der eingeschlossenen Studienpopulation diese Komorbidität aufwiesen (³⁶GSK, 2017).

Zudem konnte anhand der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) gezeigt werden, dass 38,85% der EGPA-Patienten zusätzlich mit Nasenpolypen und 22,93% der EGPA-Patienten mit Eosinophilie diagnostiziert wurden (³⁷Häckl, et al., 2021).

Basierend auf diesen Erkenntnissen kann geschlussfolgert werden, dass einige Patienten, die aufgrund ihrer EGPA 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 EGPA tendenziell geringer einzustufen.

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels (⁸EMA, 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 brachen lediglich 2 Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Studie MEA115921 (MIRRA) 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 3.3.7 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. medac. Fachinformation Leflunomid medac 10 / 15 / 20 mg Filmtabletten 2020 28.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013493>.

2. Accord, Accord healthcare GmbH. Fachinformation Mycophenolsäure Accord 180 mg magensaftresistente Tabletten Mycophenolsäure Accord 360mg magensaftresistente Tabletten. 2021 Mrz 2021.

3. mundipharma. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 28.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021683>.

4. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 28.09.2021.
5. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® 5 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 29.09.2021.
6. Zentiva, Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Predni M Tablinen 8 mg. 2021 Apr 2021.
7. Zentiva, Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Predni M Tablinen 16 mg. 2021 Apr 2021.
8. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.
9. Puéchal X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis. Joint Bone Spine. 2019; 86(3): 321-6.
10. Nguyen Y; Guillevin L, editors. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). Seminars in respiratory and critical care medicine; 2018: Thieme Medical Publishers.
11. Navarro-Mendoza EP; Tobón GJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: newer therapies. Current rheumatology reports. 2018; 20(5): 1-8.
12. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten, Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten 2020 30.09.2020.
13. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten, Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten 2020 28.09.2021.
14. Baxter, Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan 2015 28.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>.
15. Salvador F. ANCA associated vasculitis. European journal of internal medicine. 2020; 74: 18-28.
16. Moosig F; Holle J. Aktuelle Therapie der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Zeitschrift für Rheumatologie. 2019; 78(4): 333-8.

17. Raffray L; Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. La Presse Médicale. 2020; 49(3): 104036.

18. Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes. Rheumatology international. 2017; 37(11): 1779-88.

19. Hassan RI; Gaffo AL. Rituximab in ANCA-associated vasculitis. Current rheumatology reports. 2017; 19(2): 6.

20. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. European journal of rheumatology. 2016; 3(3): 122.

21. Moosig F; Bremer JP; Hellmich B; Holle JU; Holl-Ulrich K; Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. Annals of the rheumatic diseases. 2013; 72(6): 1011-7.

22. Plumb LA; Oni L; Marks SD; Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. Pediatric Nephrology. 2018; 33(1): 25-39.

23. Hexal, Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten 2020 28.09.2021. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/MTX-HEXAL-2-5-mg-Tabletten_117468.

24. Santana ANC; Woronik V; Halpern ASR; Barbas CS. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2011; 37(6): 809-16.

25. Holle J. ANCA-assoziierte Vaskulitiden. Der Internist. 2015; 56(1): 41-52.

26. Accord, Accord healthcare GmbH. Fachinformation Mycophenolat Mofetil Accord 500mg Filmtabletten. 2018 Okt 2018.

27. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-8-287 Mepolizumab zur Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2020 17.12.2020.

28. GBE, Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter,

Geschlecht 2017 13.10.2021. Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=44573139&p_sprache=D&p_hel=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

29. Destatis, Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 2018 18.01.2021; Destatis. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

30. Psychrembel. Dubois-Formel 2018 06.10.2021. Available from: <https://www.psychrembel.de/Dubois-Formel/K069K/doc/>.

31. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe EGPA 2021 05.10.2021. Available from: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

32. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen; DAV, Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 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.

33. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen 2021 08.10.2021. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf.

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

35. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten EGPA. 2021 13.10.2021.

36. GSK, GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy (EGPA-MEA115921_!Study-Report-amend-1). 2017 25.05.2017.

37. 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) (¹EMA, 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. (¹EMA, 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 der Verbesserung der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde“ (siehe Abschnitt 4.2 (¹EMA, 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 (¹EMA, 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 der Verbesserung der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln,

sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde“ (siehe Abschnitt 4.2 (¹EMA, 2021).

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2 der (¹EMA, 2021)

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

Dosierung

EGPA

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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 der Verbesserung der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden.

Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da 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

EGPA

Die Dosierung von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit EGPA wurde durch Modellierungs- und Simulationsdaten unterstützt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren

Kinder mit einem Gewicht von ≥ 40 kg

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 200 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder mit einem Gewicht von < 40 kg

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

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 (1EMA, 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 (1EMA, 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 (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 (1)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 betrugen 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 (1)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 (1)EMA, 2021)

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils“

EGPA

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Schweres eosinophiles Asthma, CRSwNP und EGPA

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen mit Häufigkeiten aus placebokontrollierten Studien zu schwerem eosinophilem Asthma bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263), aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 52-wöchigen Studie bei Patienten mit CRSwNP, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 206) und bei Patienten mit EGPA, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 68), sowie aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung aufgeführt. Daten zur Sicherheit von Mepolizumab sind auch für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998) verfügbar, die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden.

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.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasale Kongestion	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekzem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber	Häufig

* 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 EGPA

In der 52-wöchigen, placebokontrollierten Studie betrug der Anteil der Patienten, bei denen systemische (allergische und nicht allergische) Reaktionen auftraten, 6 % in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und 1 % in der Placebogruppe. Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4 % der Patienten in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und 1 % der Patienten in der Placebogruppe berichtet. Systemisch nicht-allergische Reaktionen (Angioödem) wurden bei 1 (1 %) Patienten in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

EGPA

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellungen) mit einer Rate von 15 % bei Patienten auf, die Mepolizumab 300 mg erhielten, gegenüber 13 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

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 (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 (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 ⁽¹⁾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 (⁽²⁾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 (³GSK, 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 (¹EMA, 2021).

Tabelle 3-19: 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“.)

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von MI/ Instabiler Angina pectoris, zerebraler Gefäßunfall / vorübergehender ischämischer Anfall, tiefe Venenthrombose/Lungenentzündung, Embolie und periphere arterielle Thromboembolie verwendet. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Sicherheitsbedenken 4 Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, der Fachinformation unterrichtet die Verordner über die nichtklinischen Reproduktionstoxizitätsdaten, die über Nucala verfügbar sind. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Die Mepolizumab Schwangerschaftsexpositionsstudie (200870): eine VAMPSS-Post-Marketing Überwachungsstudie zur Sicherheit von Mepolizumab während der Schwangerschaft.
Sicherheitsbedenken 5 Sicherheit von Mepolizumab bei Kindern mit EGPA	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, der Fachinformation unterrichtet die Verordner über die Dosierung von Mepolizumab für Kinder. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Es wird eine Post-Marketing-Studie vorgeschlagen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern im Alter von 6 – 17 Jahren mit EGPA zu bewerten.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheitsbedenken 6 Sicherheit von Mepolizumab bei Patienten mit Organ- oder lebensbedrohlichem EGPA	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, und Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften, der Fachinformation unterrichten die Verordner über den Ausschluss von Patienten mit Organ- oder lebensbedrohlichem EGPA aus der Studie. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

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 (²EMA, 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 (¹EMA, 2021; ²EMA, 2021). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer 7.2) bei der Informationsbeschaffung verwendet (³GSK, 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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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 (¹EMA, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

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

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

Es wurde die EBM-Version des 3. Quartals 2021 verwendet (²KBV, 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 (¹EMA, 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 10.09.2020.

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