

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	Außer Vertrieb
CAT	COPD <i>Assessment Test</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions</i>
E-RS: COPD	<i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	<i>Hazard Ratio</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta2-Agonisten (<i>Long-Acting Beta2-Agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonists</i>)
LS Mean	<i>Least Square Mean</i>
MAR	<i>Missing at Random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	<i>Odds Ratio</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Term gemäß MedDRA</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	Risiko-Management-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
RR	Relatives Risiko (<i>Relative Risk</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	<i>St. George's Respiratory Questionnaire for COPD</i>
SOC	<i>Systemorganklasse (System Organ Class) gemäß MedDRA</i>
SoC	<i>Standard of Care</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechts verwendet.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 D-81675 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mepolizumab
Handelsname:	Nucala ^a
ATC-Code:	R03DX09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38563
Pharmazentralnummer (PZN)	11329803 ^b , 11329849 ^c , 15815831, 15815848, 15815860, 15815877, 17512365
ICD-10-GM-Code	J44.-
Alpha-ID	I131868, I131867, I131866, I131865, I131864, I131863, I131870, I131871, I5209, I111618, I101303, I111619, I131849, I131851, I131852, I131855, I98729, I110636, I98726, I98727, I98728
<p>a: Ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK-Unternehmensgruppe. b: Seit Oktober 2024 außer Vertrieb (AV) gemeldet. c: Seit August 2024 AV gemeldet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). ^b	04.02.2026	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Nucala entnommen werden. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitt 5.1). ^a	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). ^{a,b}	02.12.2015 ^c Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Nucala entnommen werden.</p> <p>b: Die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezog sich auf das Alter der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p> <p>c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Individualisierte Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • LABA und LAMA und ICS und Dupilumab • LABA und LAMA und ICS und Roflumilast
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Mepolizumab fanden insgesamt vier Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt:

- Am 26. Februar 2015 unter der Vorgangsnummer 2014-B-122
- Am 9. Dezember 2016 unter der Vorgangsnummer 2016-B-145
- Am 6. April 2018 unter der Vorgangsnummer 2018-B-075
- Am 12. März 2025 unter der Vorgangsnummer 2024-B-325.

Aufgrund der großen Zeitspanne zwischen den Beratungsgesprächen und dem Wandel der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das letzte Beratungsgespräch vom 12. März 2025 unter der Vorgangsnummer 2024-B-325 maßgebend. Im Beratungsgespräch wurde die zVT durch den G-BA wie folgt festgelegt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Langwirksamen Beta2-Agonisten (Long-Acting Beta2-Agonists, LABA) und langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (Long-Acting Muscarinic Antagonists, LAMA) und inhalativen Kortikosteroiden (Inhaled Corticosteroids, ICS) und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die festgelegten zVT-Optionen basieren auf den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) und der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)-Leitlinie. Im Rahmen der individualisierten Therapie ist der jeweilige Zulassungsstatus der zVT-Optionen zu beachten, sodass die Therapieentscheidung insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, unter Berücksichtigung der Bluteosinophilenzahl und dem forcierten expiratorischen Volumen (FEV₁; Synonym: Einsekundenkapazität) getroffen werden sollte. Die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das Studienprogramm zu Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet adressierte den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten mit unkontrollierter COPD, die trotz inhalativer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen¹ aufweisen. In den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie untersucht. Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte gemäß dem medizinischen Versorgungsstandard (*Standard of Care*, SoC) im Anwendungsgebiet, sodass der Großteil der Patienten eine Dreifachtherapie plus Placebo erhielt. Die zVT-Option Roflumilast war zwar eine Therapieoption als Add-On zur Dreifachtherapie, wurde jedoch entsprechend der Ausführung in Modul 3 zum Stellenwert im deutschen Versorgungskontext aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten verabreicht. Daher können auf Basis der vorliegenden Studien keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen Mepolizumab und Roflumilast gezogen werden. Darüber hinaus war die zVT-Option Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch nicht zugelassen, weshalb der Wirkstoff nicht als Therapieoption zur Verfügung stand.

¹ Eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erforderlich macht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GSK folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA, weshalb im vorliegenden Dossier kein Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zVT möglich ist. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Studie MATINEE (208657) in nahezu demselben Zeitraum durchgeführt wurde, wie die Studien BOREAS (NCT03930732) und NOTUS (NCT04456673), in denen der Wirkstoff Dupilumab ebenfalls hauptsächlich nur mit einer alleinigen Dreifachtherapie verglichen wurde. Nach Auffassung von GSK liefern die Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) somit gleichermaßen wertvolle Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab, was sich auch in der Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) widerspiegelt. Im vorliegenden Dossier werden daher die Ergebnisse der Phase-III-Studien für den Vergleich von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC dargestellt. Die Analyse erfolgt dabei auf Basis der Studienpopulationen mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l, um entsprechend des zu bewertenden Anwendungsgebiets nur Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Bluteosinophilen (eosinophiler Phänotyp) zu berücksichtigen.

Zur Bewertung des Behandlungseffekts von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die für die Bewertung des Behandlungseffekts relevanten Ergebnisse sind in Tabelle 1-7 dargestellt. Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Phase-III Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT), SUE nach SOC und PT, UE von speziellem Interesse (UESI) und schwerwiegenden UESI (SUESI) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Behandlungseffekts für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
Mortalität			
Todesfälle jeglicher Ursache	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,39; 1,59] RR ^c : 0,79 [0,39; 1,59]; p=0,509 ARR: -0,01 [-0,02; 0,01]	Kein Vorteil
Morbidität			
COPD-Exazerbationen			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen	METREX	Ratenverhältnis ^d : 0,68 [0,50; 0,92]; p=0,013	Geringer Vorteil
	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,011	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,79 [0,68; 0,91]; p=0,002	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ^e	METREX	HR ^e : 0,50 [0,34; 0,72]; p<0,001	Erheblicher Vorteil
	MATINEE	HR ^e : 0,77 [0,64; 0,93]; p=0,009	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,72 [0,62; 0,85]; p<0,001	Beträchtlicher Vorteil
Annualisierte Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordern	MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,65 [0,43; 0,96]; p=0,032	Geringer Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,71 [0,51; 0,98]; p=0,038	Geringer Vorteil
Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erfordert	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,74 [0,56; 0,98]; p=0,037	Geringer Vorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	Ratenverhältnis ^d : 0,75 [0,52; 1,07]; p=0,113	Kein Vorteil
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	HR ^e : 0,73 [0,53; 1,01]; p=0,055	Kein Vorteil
CAT			
Anteil der Responder beim CAT	METREO	OR^f: 0,30 [0,13; 0,74] RR^g: 0,40 [0,18; 0,88]; p=0,024 ARR: -0,17 [-0,58; 0,25]	Beträchtlicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,87 [0,65; 1,16] RR ^g : 0,92 [0,72; 1,16]; p=0,458 ARR: -0,02 [-0,18; 0,13]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im CAT	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-0,99; 0,58]; p=0,610 Hedges' g ⁱ : -0,03 [-0,16; 0,09]	Kein Vorteil
EQ-5D-VAS			
Anteil der Responder bei der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,81 [0,59; 1,10] RR ^g : 0,87 [0,68; 1,13]; p=0,296 ARR: -0,04 [-0,20; 0,12]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline in der EQ-5D-VAS	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : 1,9 [-0,17; 3,97]; p=0,073 Hedges' g ⁱ : 0,12 [-0,01; 0,25]	Kein Vorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
E-RS: COPD^j			
Anteil der Responder beim E-RS:COPD	MATINEE	OR ^f : 0,92 [0,61; 1,38] RR ^g : 0,93 [0,66; 1,32]; p=0,689 ARR: -0,01 [-0,20; 0,18]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im E-RS:COPD	MATINEE	LS Mean Difference ^h : -0,2 [-1,01; 0,54]; p=0,555 Hedges' g ⁱ : -0,05 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C			
Anteil der Responder beim SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^f : 0,75 [0,56; 1,01] RR ^g : 0,81 [0,63; 1,05]; p=0,117 ARR: -0,04 [-0,20; 0,11]	Kein Vorteil
Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	LS Mean Difference ^h : -2,2 [-4,19; -0,30]; p=0,024 Hedges' g ⁱ : -0,15 [-0,27; -0,02]	Kein Vorteil
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,95 [0,72; 1,26] RR ^c : 0,99 [0,87; 1,13]; p=0,874 ARR: -0,01 [-0,11; 0,09]	Kein Vorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
SUE	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,78 [0,60; 1,01] RR ^c : 0,83 [0,66; 1,04]; p=0,111 ARR: -0,05 [-0,11; 0,01]	Kein Vorteil
Therapieabbruch aufgrund UE	METREO	OR ^k : 0,07 [0,01; 0,54] RR ^k : 0,08 [0,01; 0,60]; p=0,001^l ARR ^k : -0,14 [-0,22; -0,06]	Erheblicher Vorteil
	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,42 [0,23; 0,78] RR ^c : 0,44 [0,24; 0,80]; p=0,008 ARR: -0,03 [-0,05; 0,00]	Beträchtlicher Vorteil
Häufige UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt	METREO	OR ^k : 2,75 [1,17; 6,46] RR ^k : 2,33 [1,13; 4,82]; p=0,024 ^l ARR ^k : 0,14 [0,03; 0,25]	Nachteil
PT: Kopfschmerzen	METREO	OR ^k : 3,62 [1,25; 10,46] RR ^k : 3,14 [1,20; 8,27]; p=0,016 ^l ARR ^k : 0,12 [0,03; 0,22]	Nachteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Analyse ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Mepolizumab + SoC vs. Placebo + SoC	Ausmaß des Behandlungs- effekts
		Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt ^m	METREO	OR ^k : 2,69 [1,25; 5,81] RR ^k : 2,18 [1,18; 4,06]; p=0,015 ^l ARR ^k : 0,16 [0,04; 0,29]	Nachteil
PT: Oropharyngealer Schmerz	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 3,10 [1,29; 7,42] RR ^c : 2,98 [1,26; 7,06]; p=0,013 ARR: 0,02 [0,00; 0,04]	Nachteil
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
PT: Harnwegsinfektion	MATINEE	OR ^k : 2,63 [1,09; 6,37] RR ^k : 2,56 [1,08; 6,06]; p=0,040 ^l ARR ^k : 0,03 [0,00; 0,05]	Nachteil
UESI/ SUESI			
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	MATINEE	OR ^k : 0,39 [0,15; 1,01] RR ^k : 0,40 [0,16; 1,02]; p=0,049 ^l ARR ^k : -0,02 [-0,04; 0,00]	Kein Vorteil
Schwerwiegende Ischämische Ereignisse	Metaanalyse: METREX, METREO, MATINEE	OR ^b : 0,35 [0,13; 0,88] RR ^c : 0,35 [0,14; 0,90]; p=0,029 ARR: NE	Geringer Vorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analyse wurde auf Basis der *modified Intention-to-Treat* (mITT)-300-Populationen durchgeführt, die alle randomisierten Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l beim Screening umfassen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats (100 mg Mepolizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte dabei gemäß Randomisierung in die Studienarme. Für die Endpunkte „Mortalität: Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Sicherheit: UE“ wurden für die Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen inklusive Nachbeobachtungszeit herangezogen, für die Studie MATINEE (208657) die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104. Für die *Patient Reported Outcomes* (PROs) wurden jeweils die Daten der 52-wöchigen (Haupt-)Behandlungsphasen berücksichtigt. Für die Endpunkte „Morbidität: COPD-Exazerbationen“ wurden zusätzlich die Daten bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Studie MATINEE (208657) herangezogen.

a: Für die Endpunktdimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie statistisch signifikante Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Für die Endpunktdimension „Sicherheit“ sind zusätzlich zu den Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE nur statistisch signifikante Unterschiede in den UE nach SOC und PT, SUE nach SOC und PT, UESI und SUESI dargestellt.

b: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studie und Studienarm.

c: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [b].

d: Die annualisierten Raten der Exazerbationen wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert, welches sowohl *On-Treatment*- als auch *Off-Treatment*-Daten berücksichtigte. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Als *Offset*-Variable wurde die Log_e-transformierte Beobachtungsdauer herangezogen. Fehlende Daten wurden als zufällig fehlend (*Missing at Random*, MAR) betrachtet.

e: Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde jeweils mithilfe eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Prozent-Wert des zur Baseline erwarteten FEV₁ (Krankheitsschwere zu Studienbeginn) und Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt. Fehlende Daten wurden als zufällig zensiert (*Censored at Random; Non-informative Censoring*) betrachtet.

f: Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus und Baseline-Wert. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

g: Die Analyse erfolgte mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit Kovariaten wie in Fußnote [f].

h: Die Analyse basierte auf einem *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell umfasste die Kovariaten Studienarm, geographische Region, Raucherstatus, Visite und Baseline-Wert plus Interaktionsterme für Visite*Baseline und Visite*Studienarm. Für die Metaanalyse wurde zusätzlich die Kovariate Studie ergänzt.

i: Basierend auf Kovariaten-adjustierten Mittelwerten.

j: Der *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD* (E-RS:COPD) wurde nur in der Studie MATINEE (208657) erhoben.

k: Schätzungen basierend auf Häufigkeitstabellen

l: Berechnung mithilfe des exakten Fisher-Tests.

m: Basierend auf einer Analyse der UE unter Ausschluss der krankheitsbezogenen Ereignisse „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ und „Chronische Bronchitis“.

Hinweis: OR <1, RR<1, ARR <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Nein ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>c: Da Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht über eine Marktzulassung verfügte und Roflumilast entsprechend der Ausführungen in Modul 3 aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten angewendet wurde, ist kein direkter Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS gegenüber der zVT möglich. Gegenüber dem Therapiestandard zum Zeitpunkt der Durchführung der Phase-III-Studien (Placebo + SoC) zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil von Mepolizumab + SoC. Weiterhin geht aus einem indirekten Vergleich auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

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

Behandlungseffekt von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC

Auf Basis der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der metaanalytischen Zusammenfassung dieser drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCTs) kann in mehreren Morbiditätsendpunkten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsvorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC für erwachsene Patienten mit unkontrollierter COPD und einem eosinophilen Phänotyp gezeigt werden. Die Behandlung mit Mepolizumab + SoC ermöglicht im Vergleich zu Placebo + SoC eine deutliche Verringerung der Krankheitslast. Dieser Vorteil basiert zum einen auf einem statistisch signifikanten Vorteil von **geringem Ausmaß** hinsichtlich der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen in der Metaanalyse (0,98 vs. 1,25; Ratenverhältnis [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,79 [0,68; 0,91]; $p = 0,002$). Zum anderen zeigt sich in der Metaanalyse für die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ein statistisch signifikanter Vorteil von **beträchtlichem Ausmaß** (*Hazard Ratio* (HR) [95%-KI]: 0,72 [0,62; 0,85]; $p < 0,001$). Beide Endpunkte werden als schwerwiegende Symptomatik eingestuft, sodass eine Verbesserung in diesen klinisch- und patientenrelevanten Endpunkten von besonderer Bedeutung ist und mit einer unmittelbaren Verbesserung des Gesundheitszustands einhergeht. Auch hinsichtlich der annualisierten Rate der Exazerbationen, die ein Aufsuchen der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderten, sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation, die ein Aufsuchen der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderte, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von **geringem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC. Die Reduktion von Hospitalisierungen ist von hoher Bedeutung für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten und trägt langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem bei.

Der beträchtliche Vorteil von Mepolizumab + SoC in der Endpunktkategorie Morbidität geht mit einem Vorteil in der Endpunktkategorie Sicherheit einher. In der Studie METREO (MEA117113) sowie in der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + SoC bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Dieser Vorteil ist in METREO (MEA117113) von **erheblichem Ausmaß** und in der Metaanalyse von **beträchtlichem Ausmaß**. Darüber hinaus zeigt die Betrachtung der UESI/SUESI einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Hinblick auf das Auftreten von schwerwiegenden ischämischen Ereignissen, welcher in der Metaanalyse von **geringem Ausmaß** ist. Hinsichtlich der vereinzelt Nachteile in den UE nach PT ist hervorzuheben, dass sich diese nicht in den Gesamtraten von UE widerspiegeln. Insgesamt waren die UE in den Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) überwiegend leicht bis moderat, klinisch gut handhabbar und bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab. Mit Blick auf die Sicherheit von Mepolizumab zeigt sich, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegen.

In der Gesamtschau ergibt sich aus dem beträchtlichen Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität und dem Vorteil in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **signifikanter Behandlungsvorteil von beträchtlichem Ausmaß** für Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Indirekter Vergleich von Mepolizumab + SoC mit Dupilumab + SoC

Zur Behandlung von Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, erfolgte nahezu zeitgleich zur Durchführung der Studie MATINEE (208657) auch die Durchführung der pivotalen Dupilumab-Studien BOREAS (NCT03930732) und NOTUS (NCT04456673). Da ein direkter Vergleich der beiden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoptionen aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt fehlenden Marktzulassung von Dupilumab nicht möglich war, wurde ergänzend ein indirekter Vergleich durchgeführt, um die Evidenzbasis zu erweitern. Dieser basiert auf den patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie auf den publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS. Übereinstimmend mit dem Therapiestandard im Zeitraum der Studiendurchführung dient Placebo + SoC als Brückenkompator. Aus dem indirekten Vergleich geht hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern.

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Mepolizumab

Mepolizumab deckt den hohen medizinischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt:

- Mepolizumab reduziert die zugrundeliegende Typ-2-Entzündung, indem es als erster Wirkstoff die Bioaktivität des für die COPD hochrelevanten Interleukin(IL)-5 hemmt, sodass in der Folge mittelschwere oder schwere Exazerbationen insgesamt statistisch signifikant seltener auftreten und später einsetzen.
- Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen werden durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert, was sich positiv auf die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten auswirkt sowie langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem beiträgt.
- Mepolizumab ist sehr gut verträglich und grenzt sich somit deutlich von dem mit schweren Nebenwirkungen assoziierten Roflumilast ab.
- Im indirekten Vergleich erweisen sich Mepolizumab und Dupilumab als gleichermaßen wirksam.
- Die subkutane Anwendung von Mepolizumab alle 4 Wochen durch den Patienten selbst ist komfortabel und könnte durch eine Verbesserung der Therapieadhärenz einen erheblichen Mehrwert für die Patienten bieten.

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

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

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Mepolizumab (Nucala[®]) ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.

Entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mepolizumab folgende Faktoren berücksichtigt:

- Anzahl erwachsener Patienten mit diagnostizierter COPD
- Anteil von Patienten mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS
- Anteil von Patienten mit GOLD-Stadium 2 – 4:
Patienten mit GOLD-Stadium 1 fallen aufgrund ihrer geringen Symptomlast nicht in das zugrundeliegende Anwendungsgebiet.
- Anteil von Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l:
Das Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst COPD-Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Bluteosinophilen. Im vorliegenden Dossier wird für eine erhöhte Anzahl an Bluteosinophilen der Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/ μ l herangezogen, welcher vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab als adäquat für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingestuft wurde.

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

Therapeutischer Bedarf für die Behandlung der unkontrollierten COPD

Als chronische, progressive Lungenerkrankung ist die COPD für die betroffenen Patienten eine enorme Belastung für sämtliche Aspekte des Lebens. Durch die Trias von Kardinalsymptomen – Atemnot, Husten und Auswurf – leiden die Patienten an einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand und einer reduzierten Lebensqualität, welche unter anderem gekennzeichnet sein kann durch beeinträchtigte Mobilität, Angstzustände, Depressionen und Schlafstörungen. Darüber hinaus sind bei unkontrollierter COPD insbesondere Exazerbationen sowie Hospitalisierungen mit einer hohen Sterblichkeit in den Folgejahren verbunden, wobei das Sterberisiko mit zunehmender Anzahl und Schwere der Exazerbationen weiter ansteigt.

Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf für die Behandlung von Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, ergibt sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

demnach aus der erheblichen Symptombelastung mit entsprechend schlechter Prognose für die betroffenen Patienten und den nachfolgend beschriebenen Limitationen der bisherigen Therapieoptionen. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet neue zielgerichtete Therapien unerlässlich sind.

Dreifachtherapie

Eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS wird eingesetzt, wenn Patienten unter einer Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren weiterhin Exazerbationen erleiden. Während LAMA und LABA zur Erweiterung der Atemwege dienen, beeinflussen ICS unmittelbar die pulmonale sowie systemische Inflammation der COPD. Dennoch ist die Wirksamkeit der Dreifachtherapie begrenzt, sodass ein großer Teil der Patienten mit symptomatischer COPD weiterhin mittelschwere bis schwere Exazerbationen aufweist.

Roflumilast

Eine weitere Eskalationsstufe in der Behandlung der COPD ist Roflumilast als Add-On zur Dreifachtherapie oder zur Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA (bei Kontraindikation für ICS) für Patienten mit schwerer COPD mit einem FEV₁-Wert <50 % vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥2 pro Jahr). Dabei wird in der NVL jedoch hervorgehoben, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität als gering eingeschätzt wird. Zudem leiden mit Roflumilast behandelte Patienten häufig an erheblichen Nebenwirkungen, sodass Roflumilast von den behandelnden Ärzten bereits vor der Marktverfügbarkeit von Mepolizumab und Dupilumab nur mangels Alternativen verschrieben wurde und ein Großteil der Patienten ihre Behandlung mit Roflumilast bereits innerhalb des ersten Jahres abbricht.

Dupilumab

Der rekombinante, humanisierte, monoklonale Immunglobulin G (IgG)₄-Antikörper Dupilumab wird in der GOLD-Leitlinie als Therapieoption für Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen von ≥300 Zellen/μl und chronischer Bronchitis empfohlen, die unter einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin mindestens zwei mittelschwere Exazerbationen oder eine schwere Exazerbation erlitten haben. Der G-BA hat jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1086) aufgrund von lediglich moderaten Vorteilen hinsichtlich einer Reduktion von mittelschweren oder schweren Exazerbationen sowie schweren Exazerbationen und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für erwachsene Patienten mit einem FEV₁ ≥50 % vom Soll nur einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT LAMA + LABA + ggf. ICS festgestellt. Darüber hinaus muss Dupilumab im Vergleich zu Mepolizumab doppelt so häufig, d. h. alle zwei Wochen subkutan verabreicht werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mepolizumab

Der rekombinante, humanisierte, monoklonale IgG₁-Antikörper Mepolizumab grenzt sich bereits durch seinen Wirkmechanismus von den bestehenden Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ab und bindet mit hoher Affinität sowie Spezifität an das Zytokin IL-5. Über die Unterdrückung der nachfolgenden IL-5-Signaltransduktion wird die Produktion sowie die Lebensdauer von Eosinophilen vermindert und die Typ-2-Inflammation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingedämmt. Im Gegensatz zum zweiwöchentlichen Rhythmus von Dupilumab kann Mepolizumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen durch den Patienten selbst verabreicht werden. Dies könnte insbesondere vor dem Hintergrund einer Langzeittherapie einen erheblichen Mehrwehrt für die betroffenen Patienten bieten und die Therapieadhärenz verbessern. Zudem ist die Anwendung von Mepolizumab in Abgrenzung zu Roflumilast nicht auf COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis beschränkt, sodass auch COPD-Patienten mit Lungenemphysem oder COPD-Patienten ohne ermittelten Phänotyp von einer Behandlung profitieren.

Das Studienprogramm zu Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet adressierte den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten mit unkontrollierter COPD, die trotz inhalativer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen. Die Ergebnisse der Phase-III-Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) zeigen, dass die Behandlung mit Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie im Vergleich zu Placebo plus Dreifachtherapie zu Verbesserungen hinsichtlich der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation führt. Darüber hinaus bestätigen die klinischen Studien auch für Patienten mit unkontrollierter COPD das aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab mit sehr guter Verträglichkeit, welches den Wirkstoff von dem mit schweren Nebenwirkungen assoziierten Roflumilast abgrenzt.

Abschließend ist festzuhalten, dass Mepolizumab dazu beiträgt, den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zielgerichteten Therapien für erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, zu decken. Mepolizumab hemmt als erster Wirkstoff die Bioaktivität des für die COPD hochrelevanten IL-5, wodurch unmittelbar die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation reduziert wird und mittelschwere oder schwere Exazerbationen insgesamt seltener auftreten und später einsetzen. Auch Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen werden durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert, was sich positiv auf die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten auswirkt sowie langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem beiträgt. Weiterhin wird der besondere Stellenwert von Mepolizumab durch die Aufnahme als Therapieempfehlung in der GOLD-Leitlinie für Patienten mit mindestens zwei moderaten Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation trotz Dreifachtherapie und Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l bekräftigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	8.871 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen ist die zVT-Option Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu der zVT-Option Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Nicht belegt ^b	8.871 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Da Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht über eine Marktzulassung verfügte und Roflumilast entsprechend der Ausführungen in Modul 3 aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils sowie häufigen Therapieabbrüchen auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten angewendet wurde, ist kein direkter Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS gegenüber der zVT möglich. Gegenüber dem Therapiestandard zum Zeitpunkt der Durchführung der Phase-III-Studien (Placebo + SoC) zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil von Mepolizumab + SoC. Weiterhin geht aus einem indirekten Vergleich auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern.

c: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen ist die zVT-Option Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu der zVT-Option Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	16.988,77 € ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten für Mepolizumab (Nucala[®]) als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA und LABA und ICS. Für Mepolizumab (Nucala[®]) in einer Fertigspritze bzw. im Fertigpulver betragen die Jahrestherapiekosten 16.163,98 €, für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol als einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 824,79 €.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: 1) LABA und LAMA und ICS und Dupilumab 2) LABA und LAMA und ICS und Roflumilast ^b	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	1) 16.710,36 € ^c 2) 1.267,90 € ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen ist die zVT-Option Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu der zVT-Option Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.</p> <p>c: Jahrestherapiekosten für Dupilumab (Dupixent[®]) als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA und LABA und ICS. Für Dupilumab (Dupixent[®]) in einer Fertigspritze bzw. im Fertigpen betragen die Jahrestherapiekosten 15.885,57 €, für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol als einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 824,79 €.</p> <p>d: Jahrestherapiekosten für Roflumilast (Daxas[®]) als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA und LABA und ICS. Für Roflumilast (Daxas[®]) 500 Mikrogramm Filmtablette betragen die Jahrestherapiekosten 443,11 €, für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol als einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 824,79 €.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Es wird empfohlen, dass Nucala von Ärzten verschrieben wird, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA oder HES haben.

Dosierung

COPD

Erwachsene

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

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie soll mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle des Patienten, überprüft werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

COPD bei Kindern unter 18 Jahren

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Art der Anwendung*Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze*

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 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren muss die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal oder eine geschulte Betreuungsperson erfolgen.

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.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala darf nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Betreuungsperson verabreicht werden. Es kann von einer Betreuungsperson verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Die empfohlenen Injektionsbereiche sind der Oberarm, der Bauch oder der Oberschenkel.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

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-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.

Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Aufgrund des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

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(n) 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(n), wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen haben.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Vor Verabreichung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss 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(n) aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze(n) über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.

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

Entsorgung

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

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.