

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Regel unterteilt sich die Behandlung der EGPA in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. In Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit EGPA eine Behandlung mit Glukokortikoiden empfohlen, die gegebenenfalls in Abhängigkeit einer organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Immunsuppressiva sind für die Behandlung der EGPA nicht zugelassen. Es besteht damit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen.</p> <p>c. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MIRRA und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie MIRRA eignet sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – RCT MIRRA

Bei der RCT MIRRA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit EGPA. Insgesamt wurden 136 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 68) oder Placebo (N = 68) jeweils zusätzlich zu OCS und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum randomisiert zugeteilt. Die Studie umfasst eine heterogene Patientenpopulation, da sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung eingeschlossen werden konnten. 71 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten zu Studienbeginn eine aktive EGPA (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] ≥ 1). Patientinnen und Patienten mit organgefährdender EGPA innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder mit lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die beiden primären Endpunkte waren die Remissionsdauer und der Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission. Diese war in der Studie MIRRA definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Die Studie MIRRA ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab abzuleiten, da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist. Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Therapieanpassung sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen kann. Zum Zeitpunkt der Randomisierung sollten alle in die Studie MIRRA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten seit mindestens 4 Wochen OCS und gegebenenfalls ein Immunsuppressivum in stabiler Dosierung einnehmen. Im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS erlaubt. Dosiserhöhungen der OCS waren in den ersten 4 Wochen sowie bei Rezidiven erlaubt (eine Dosiserhöhung im Bereich über 4 mg/Tag wurde als Rezidiv gewertet). Bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn zusätzlich ein Immunsuppressivum erhielten, war nur eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen, möglichst mit Rückkehr zur ursprünglichen Dosis, zulässig. Bei Dosisescalation einer bestehenden oder

Initiierung einer neuen immunsuppressiven Therapie wurden die Patientinnen und Patienten dagegen von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen.

Im Kontrollarm erlitten im Studienverlauf 82 % der Patientinnen und Patienten ≥ 1 Rezidiv und etwa 81 % der Patientinnen und Patienten erreichte während des gesamten Studienverlaufs keine Remission entsprechend der Definition des primären Endpunkts; nach European-League-Against-Rheumatism(EULAR)-Definition der Remission erreichte etwa die Hälfte (53 %) der Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs keine Remission, obwohl durchaus Anpassungen der OCS-Dosis erfolgten. Diese jeweils hohen Anteile an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein]), denenzufolge der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter ist, deuten darauf hin, dass möglicherweise eine weitere Optimierung durch Anpassung oder Initiierung der immunsuppressiven Therapien möglich gewesen wäre. Es ist somit unklar, ob eine Anpassung oder Initiierung der immunsuppressiven Therapie im Kontrollarm zu Studienbeginn oder im weiteren Verlauf bei einigen Patientinnen und Patienten Rezidiven vorgebeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Die alleinige Anpassungsmöglichkeit der OCS in der Studie MIRRA stellt darüber hinaus auch unter Berücksichtigung des Hinweises des G-BA zur Therapieanpassung (siehe oben) keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte erlaubt die vom pU vorgelegte Studie daher keinen Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab.

Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Regel unterteilt sich die Behandlung der EGPA in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. In Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit EGPA eine Behandlung mit Glukokortikoiden empfohlen, die gegebenenfalls in Abhängigkeit einer organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Immunsuppressiva sind für die Behandlung der EGPA nicht zugelassen. Es besteht damit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen.</p> <p>c. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.