



IQWiG-Berichte – Nr. 1302

**Mepolizumab
(eosinophile Granulomatose
mit Polyangiitis) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-151
Version: 1.0
Stand: 25.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-151

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- T. O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Mepolizumab, Churg-Strauss-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT02020889

Keywords

Mepolizumab, Churg-Strauss Syndrome, Benefit Assessment, NCT02020889

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	14
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1 Behandlungsdauer	20
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile	22
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	23
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	23
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	30
Anhang A	Suchstrategien.....	32
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MIRRA	33
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab	3
Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab	7
Tabelle 5: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	25
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum.....	33
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum.....	35
Tabelle 12: BVAS-Zustände zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EULAR	European League against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OCS	orales Glukokortikoid
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Allerdings beschreibt der pU, dass Cyclophosphamid und Rituximab für die Zielpopulation von Mepolizumab nicht indiziert sind, da beide Wirkstoffe nur bei einer lebensbedrohlichen EGPA indiziert seien und in der von ihm eingeschlossenen Studie MIRRA (siehe Abschnitt 2.3) Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Manifestation nicht teilnehmen durften. Diese Einschätzung wird nicht geteilt, da das Anwendungsgebiet von Mepolizumab auch eine lebensbedrohliche Manifestation umfasst [3,4].

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mepolizumab (Stand zum 01.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Mepolizumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mepolizumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mepolizumab (letzte Suche am 04.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 13.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu wird zunächst die vom pU berücksichtigte Studie MIRRA [5-9] beschrieben. Danach wird erläutert, warum sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der Studienpool des pU besteht aus der RCT MIRRA. In diese Studie wurden ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Zu Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind, legt der pU keine Evidenz vor. Allerdings überträgt der pU die Ergebnisse der Studie MIRRA von Erwachsenen auf Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche. Dies begründet der pU in Modul 4 B mit dem von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) akzeptierten Extrapolationsansatz. Da die Studie MIRRA für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, wird das Vorgehen des pU zur Übertragung der Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

Studiencharakteristika

Die Studie MIRRA ist 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. Die Diagnose musste mindestens 6 Monate vor Screening gestellt worden sein.

Für die Diagnosestellung der EGPA gibt es keine konsentierten Diagnosekriterien. In der Literatur werden neben den Lanham-Kriterien [10] die Chapel-Hill-Consensus-Conference(CHCC)-Nomenklatur [11] sowie die American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien [12] zur Definition der EGPA genannt. In der Studie MIRRA wurden modifizierte ACR-Kriterien herangezogen und die EGPA-Diagnose basierte auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie sowie mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen (siehe Tabelle 9), die jedoch nicht alle den gleichen diagnostischen Wert haben.

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 (zur Definition von rezidivierend und refraktär siehe Tabelle 9 in Anhang B). 71 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten zu Studienbeginn allerdings eine aktive EGPA (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] ≥ 1).

Kinder und Jugendliche sowie Patientinnen und Patienten mit organgefährdender EGPA (Organversagen aufgrund von aktiver Vaskulitis, Kreatinin $> 5,8$ g/dL) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder mit lebensbedrohlicher EGPA, die jeweils auch vom Anwendungsgebiet umfasst sind, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

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. Stratifiziert wurde dabei nach 3 Subgruppen: der Teilnahme an einer mechanistischen Biomarker-Substudie in den USA, der Rekrutierung in Japan und dem Rest der rekrutierten Patientinnen und Patienten.

In der Studie MIRRA wurde Mepolizumab entsprechend der Fachinformation [3,4] verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Begleitbehandlung, bestehend aus OCS in einer Dosierung $\geq 7,5$ mg/Tag und ggf. einem Immunsuppressivum, sollte mindestens 4 Wochen vor Randomisierung konstant gehalten werden. OCS wurden täglich oder alle 2 Tage eingenommen und die Tagesdosis in einem elektronischen Tagebuch festgehalten. Dosisanpassungen der OCS waren zulässig (siehe Tabelle 10 in Anhang B). Der Einsatz von Immunsuppressiva (z. B. Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin) war hingegen nur gestattet, sofern die Dosierung ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Die Behandlung mit Cyclophosphamid und Rituximab war nicht erlaubt. Zu Studienbeginn erhielten im Interventionsarm bzw. Kontrollarm 41 von 68 (60 %) bzw. 31 von 68 (46 %) der Patientinnen und Patienten ein Immunsuppressivum.

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. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie MIRRA, den eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Der G-BA hat für 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin in Leitlinien genannt und im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet werden, wobei diese Immunsuppressiva für die Behandlung der EGPA nicht zugelassen sind. Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Therapieanpassung sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiation zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen kann.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie MIRRA konnten Patientinnen und Patienten in Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag gemäß Empfehlungen der European League Against Rheumatism [EULAR] für die Durchführung klinischer Studien bei systemischer Vaskulitis [13]) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten (rezidivierend oder refraktär) eingeschlossen werden. Damit handelt es sich um eine heterogene Studienpopulation, für die grundsätzlich zu Studienbeginn patientenindividuell eine OCS-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus OCS und einem Immunsuppressivum infrage kommen konnte. Patientinnen und Patienten mit organ- oder lebensbedrohlicher EGPA, für die eine Kombinationsbehandlung aus OCS und Cyclophosphamid oder Rituximab angezeigt ist [14,15], waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung sollten alle in die Studie MIRRA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten seit mindestens 4 Wochen OCS in stabiler Dosierung einnehmen. Gleiches galt für die Einnahme von Immunsuppressiva bei den Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung zusätzlich ein Immunsuppressivum erhielten (siehe oben). Entsprechend stand in der Studie MIRRA zu Studienbeginn der Studienärztin oder dem Studienarzt keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung, die den Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einer Anpassung bedurft hätten, eine solche patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht hätte. Im Studienverlauf war darüber hinaus eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS erlaubt. Bis Woche 4 nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation konnten bei Bedarf Dosiserhöhungen bei den OCS erfolgen, danach sollte bei reduzierter

Krankheitsaktivität die OCS-Dosis möglichst reduziert werden. Eine Dosiserhöhung zur Behandlung von Rezidiven war jedoch erlaubt, wobei eine Dosiserhöhung im Bereich über 4 mg/Tag als Rezidiv gewertet wurde. Bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn zusätzlich ein Immunsuppressivum erhielten, war nur eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen, möglichst mit Rückkehr zur ursprünglichen Dosis, zulässig. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine solche Dosisreduktion erhielten. Im Kontrollarm erhielten zu Studienbeginn 46 % der Patientinnen und Patienten ein Immunsuppressivum (im Interventionsarm 60 %). Bei Dosisescalation einer bestehenden oder Initiierung einer neuen immunsuppressiven Therapie wurden die Patientinnen und Patienten von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen. Bei 1 Patientin oder Patient im Interventionsarm und 2 im Kontrollarm wurde im Studienverlauf eine immunsuppressive Therapie initiiert oder die Dosis erhöht, was jeweils zum Studienabbruch führte.

In Remission gemäß der EULAR-Definition (BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich 6 Patientinnen und Patienten, davon 2 im Kontrollarm (gemäß der Remissions-Definition des primären Endpunkts (siehe oben) befand sich zu Studienbeginn keine Person in Remission). Nur für diese Patientinnen und Patienten und asymptomatische Patientinnen und Patienten (BVAS = 0 und OCS-Dosis $> 7,5$ mg/Tag) kann, und das auch nur für den Zeitpunkt des Studienbeginns, davon ausgegangen werden, dass die verabreichte Therapie keiner Eskalation bedurfte. 71 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten zu Studienbeginn jedoch eine aktive EGPA (BVAS ≥ 1). Um beurteilen zu können, ob für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten eine Weiterführung oder eine Anpassung der bestehenden Therapie zu Studienbeginn angezeigt war, ist zusätzlich die Kenntnis über die Therapiephase (Induktion, Erhaltung) sowie die Phase der Erkrankung (rezidivierend oder refraktär) notwendig [14,15]. Hierzu liegen jedoch keine Angaben vor. Aufgrund der heterogenen Patientenpopulation (rezidivierende oder refraktäre EGPA), in Kombination mit fehlenden Angaben zur Therapiephase (Induktions- oder Erhaltungsphase) ist nicht abschätzbar, für wie viele Patientinnen und Patienten eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie zu Studienbeginn angezeigt gewesen wäre.

Im Kontrollarm erlitten im Studienverlauf 82 % der Patientinnen und Patienten ≥ 1 Rezidiv und 81 % der Patientinnen und Patienten erreichte während des gesamten Studienverlaufs keine Remission entsprechend der Definition des primären Endpunkts; nach 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. Aufgrund dieser jeweils hohen Anteile an Patientinnen und Patienten ist anzunehmen, dass eine Anpassung oder Initiierung der immunsuppressiven Therapie im Kontrollarm bei einigen Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre. Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen (Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja/nein]) deuten ebenfalls darauf hin, dass eine Therapie mit Immunsuppressiva möglicherweise Rezidiven vorbeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei

Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum als Begleitbehandlung.

Unbenommen der genannten Punkte entspricht die alleinige Anpassungsmöglichkeit der OCS in der Studie MIRRA auch unter Berücksichtigung des Hinweises des G-BA zur Therapieanpassung (siehe oben) bereits grundsätzlich nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Ein Add-on-Design mit Placebo als Vergleichstherapie ist grundsätzlich zudem nur dann ein angemessenes Design, wenn im Kontrollarm keine weitere Eskalation bzw. Optimierung der Behandlung mehr möglich ist. In der vorliegenden Studie gibt es jedoch insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit aktiver EGPA Hinweise darauf, dass im Kontrollarm eine weitere Eskalation bzw. Optimierung der Behandlung mit Immunsuppressiva angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassung

Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie MIRRA nicht umgesetzt. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ist durch die alleinige Anpassungsmöglichkeit von OCS nicht gegeben. Vielmehr lässt der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die eine Remission erreichen, sowie die hohe Rezidivrate vermuten, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine Therapieeskalation bzw. Optimierung mit Immunsuppressiva möglich und angezeigt gewesen wäre.

Aus den genannten Gründen sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

2.4 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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie MIRRA einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die EGPA stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mepolizumab [3,4]. Demnach wird Mepolizumab als Zusatzbehandlung für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA verabreicht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung der EGPA. Diese sollten dazu beitragen die Remission aufrechtzuerhalten und Rezidive zu reduzieren. Irreversible Organschäden sollten durch neue Therapieoptionen verhindert werden und Standardtherapien wie zum Beispiel hochdosierte orale Kortikosteroide und Immunsuppressiva reduziert oder ersetzt werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 4 Schritte her. In Abbildung 1 wird das Vorgehen des pU zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.

Schritt 1:

Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2019
(3234)

Schritt 2:

Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA
im Jahr 2019
2,3 % bis 35,0 % (75–1132)

Schritt 3:

Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA
im Jahr 2021
hochgerechnet mittels Multiplikation mit einer jährlichen Wachstumsrate
x 1,0637
(86–1282)

Schritt 4:

GKV-Zielpopulation
88,4 % (77–1134)

Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Datengrundlage für die Ermittlung der in der Folge beschriebenen Patientenzahlen stellt neben Literaturangaben eine GKV-Routinedatenanalyse dar, basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von 4 052 035 Millionen Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2019 versichert waren [16]. Versicherte wurden berücksichtigt, wenn sie ab 01.01.2019 oder ab Geburtsdatum im Betrachtungsjahr 2019 bis 31.12.2019 oder bis zum Tod kontinuierlich versichert waren.

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2019

In Schritt 1 identifiziert der pU aus der Stichprobe alle Versicherten, die folgende Aufgreifkriterien im Beobachtungsjahr 2019 erfüllen:

- Diagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM):

M30.1 (Panarteriitis mit Lungenbeteiligung inkl.: Allergische Granulomatose [Churg-Strauss-Granulomatose])

- als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder
- als 2 gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen innerhalb des Betrachtungsjahres 2019 (M2Q-Kriterien).
 - Zusätzlich musste bei ambulanten Diagnosen eine der folgenden Verschreibungen in mindestens einem der Quartale, in denen EGPA diagnostiziert wurde, erfolgt sein:
Kortikosteroide oder Cyclophosphamid oder Ciclosporin oder Rituximab oder Leflunomid oder Mycophenolsäure oder Methotrexat oder Azathioprin.

Churg-Strauss-Granulomatose ist die ursprüngliche Bezeichnung der EGPA, welche in dem ICD Code M30.1 enthalten ist. Der pU erläutert, dass auch andere Erkrankungen als die EGPA unter den ICD Code M30.1 fallen.

Über die Aufgreifkriterien wurden in der GKV-Routinedatenanalyse 157 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 ermittelt [16]. Aufgrund nur sehr weniger identifizierter Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren sind innerhalb dieser Gruppe fast ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten enthalten. Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung [17] ergibt sich laut pU eine Anzahl von 3234 prävalenten Patientinnen und Patienten (3,89 pro 100 000) mit EGPA in Deutschland im Jahr 2019.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Jahr 2019

Der pU zieht eine Spanne mit Anteilswerten von 2,3 % bis 35,0 % für Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA aus der Literatur heran:

Den Anteilswert von 2,3 % als Untergrenze entnimmt der pU aus einem Abstract zu einer retrospektiven Längsschnitt-Studie in Spanien [18]. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten im Durchschnittsalter $52,5 \pm 16,1$ Jahren, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2012 in 19 Krankenhäusern in Spanien mit Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper(ANCA)-assoziiierter Vaskulitis ($n = 405$) diagnostiziert wurden. Davon wiesen eine Anzahl von 87 Patientinnen und Patienten eine EGPA auf. Die Nachbeobachtungszeit betrug $82,5 \pm 75,3$ Monate. 2 Patientinnen und Patienten mit refraktärer EGPA wurden erfolgreich mit Rituximab behandelt (2,3 %).

Für die Obergrenze von 35,0 % zieht der pU die Publikation von Pavone et al. (2006) [19] heran. In einer retrospektiven Studie wurden Patientendaten von 75 Patientinnen und Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden im Zeitraum zwischen 1985 und 2003 in Italien eingeschlossen [19]. Ausgewertet wurden unter anderem Daten von 23 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit EGPA im durchschnittlichen Alter von 49 Jahren (Spanne von

18 bis 70 Jahre). Ein Rezidiv wurde definiert als Wiederkehr von klinischen Symptomen oder Auftreten von neuen Symptomen nach vorangegangener Remission, wobei eine Fortsetzung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder eine Dosiserhöhung notwendig war. Das Vorhandensein von Asthma oder ein alleiniger Anstieg von Eosinophilien wurden nicht dazugezählt [19]. Der herangezogene Anteilswert in Höhe von 35 % wird in der Publikation als Risiko eines Rezidivs 2 Jahre nach der 1. Remission angegeben [19].

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 1 und der Spanne von 2,3 % bis 35,0 % ergibt sich laut pU eine Anzahl von 75 bis 1132 Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Jahr 2019 in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Jahr 2021

Der pU berechnet eine jährliche Wachstumsrate von 6,37 % für die prävalenten Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA. Grundlage dafür ist zum einen die mittlere Anzahl von 604 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 für das Jahr 2019 und eine entsprechend hergeleitete Anzahl von 417 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2014.

Ausgehend von einer Spanne von 75 bis 1132 Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Jahr 2019 (Schritt 2) und unter Anwendung der jährlichen Wachstumsrate ergeben sich 86 bis 1282 Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Jahr 2021 in Deutschland.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,4 % [16] aus dem Jahr 2019 und unter der Annahme, dass dieser Anteil für das Jahr 2021 gleichbleibt, ergeben sich insgesamt 77 bis 1134 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2021.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2019

In der Routinedatenanalyse wurden im Erhebungszeitraum nur 5 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren identifiziert. Im Abgleich mit der Literatur liegen kaum Daten zur EGPA bei Kindern und Jugendlichen vor. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit EGPA an der GKV-Zielpopulation sehr gering ist.

Die Leitlinie [14] erwähnt insbesondere bei einer therapierefraktären Erkrankung weitere Wirkstoffe, die bei den Aufgreifkriterien der GKV-Routinedatenanalyse nicht herangezogen werden.

Der pU weist bereits darauf hin, dass der ICD-10-Code M30.1 nicht ausschließlich die EGPA enthält. Er beschreibt in diesem Zusammenhang, dass die Herleitung lediglich eine Annäherung

an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation darstellt. Daher ist an dieser Stelle eine Überschätzung in unbekannter Größenordnung möglich.

Zu Schritt 2: Literaturangaben zu den Anteilen mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA

Folgende Aspekte der Studien bzw. Publikationen sind für eine angemessene Anteilsermittlung kritisch zu sehen und führt insgesamt zur Unsicherheit der vom pU ermittelten Spanne:

Bei der Untergrenze (2,3 %) liegt lediglich ein Abstract vor. Es lassen sich keine weiteren Angaben neben den 2 für die Anteilsermittlung herangezogenen Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung entnehmen. Es bleibt offen, ob diese 2 Patientinnen und Patienten im Abstract lediglich erwähnt wurden, weil sie zusätzlich erfolgreich mit Rituximab behandelt wurden. Zudem werden Patientinnen und Patienten mit einer schubförmig remittierenden Erkrankung in dem Abstract nicht gesondert erwähnt.

Die Obergrenze (35,0 %) wurde anhand von relativ alten Daten aus einem Zeitraum zwischen 1985 und 2003 ermittelt. Des Weiteren bleibt offen, wieso der pU einen Anteilswert heranzieht, der das Risiko eines Rezidivs nach 2 Jahren darstellt. Das Risiko eines Rezidivs steigt laut Publikation im weiteren Verlauf der Erkrankung auf bis zu ca. 60 % [19]. Zudem ist insbesondere fraglich, ob der Anteilswert für das Risiko eines Rezidivs nach einer 1. Remission angemessen einen erforderlichen Anteilswert für die schubförmig remittierende oder refraktäre Erkrankung abbildet.

Außerdem ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte, die aus Längsschnittstudien gewonnen werden (sowohl 2,3 % als auch 35,0 %), auf die prävalente Population aus Schritt 1 mit Unsicherheit verbunden.

Insgesamt sind die Anteilswerte mit Unsicherheit verbunden und die Untergrenze stellt eine Unterschätzung dar.

Zu Schritt 3: Wachstumsrate zur Extrapolation der Zielpopulation auf das Jahr 2021

Die vom pU verwendete jährliche Wachstumsrate von 6,37 % basiert auf Daten aus der Routinedatenanalyse von Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA der Jahre 2014 und 2019 in Deutschland. Einerseits basiert die Grundlage für die Berechnung der Wachstumsrate für das Jahr 2014 auch auf dem ICD-10-Code M30.1 (siehe *zu Schritt 1*). Andererseits weist der pU selbst darauf hin, dass unklar ist, ob diese Rate auch für spätere Jahre bestehen bleibt. Daher ist die Wachstumsrate mit Unsicherheit behaftet. Zudem können die Berechnungen des pU aufgrund nicht mitgelieferter Ergebnistabellen der GKV-Routinedatenanalyse für die Jahre 2014 (bis 2018) nicht vollständig nachvollzogen werden.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Dies begründet sich durch sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte unklarer Größenordnung und unsichere Anteilswerte in Schritt 2.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet ausgehend von den prävalenten Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA in Deutschland im Jahr 2019 (75 bis 1132) anhand der jährlichen Wachstumsrate von 6,37 % die Anzahl der Patientinnen und Patienten bis 2026 (120 bis 1748) in Deutschland. Der pU beschreibt die Unsicherheiten, die mit der verwendeten Wachstumsrate einhergehen und geht davon aus, dass diese zumindest für die nächsten 5 Jahre plausibel ist. Zur Inzidenz macht er keine Angaben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Mepolizumab als Zusatzbehandlung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs.

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab als geeignete Komparatoren erachtet.

Die Angaben des pU zu den Immunsuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat, Mycophenolsäure und Rituximab werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Die Angaben des pU zu den Wirkstoffen Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison sowie Mepolizumab werden im Folgenden bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,20-23].

Da in den Fachinformationen zu Mepolizumab, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison [20-23] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Mepolizumab entsprechen den Fachinformationen [3,4].

Für Prednisolon und Prednison setzt der pU für Erwachsene einen Verbrauch von 1,5 mg bis 7,5 mg pro Tag an. Dies ist laut Fachinformation [20,21] die übliche Dosis für die Remissionserhaltung sowie (bei Organmanifestation und schweren Verläufen) für die Kombination mit Immunsuppressiva bei EGPA.

Die Dosierungen können aufgrund eines patientenindividuellen Krankheitsverlaufs abweichen.

Bei Kindern richtet sich der Verbrauch von Prednisolon und Prednison laut Fachinformation nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 [24] zugrunde. Für Kinder ab 6 Jahren (Untergrenze) und für Jugendliche ab 17 bis unter 18 Jahren (Obergrenze) setzt der pU jeweils 0,25 mg / kg Körpergewicht pro Tag an. Dies ist eine laut Fachinformation allgemeine Erhaltungsdosis für Kinder unabhängig der zugrunde liegenden Erkrankung oder des Alters [20,21]. Eine Dosierung für Kinder oder für Jugendliche mit EGPA lässt sich sowohl den Fachinformationen [20,21] als auch der Leitlinie [14] nicht entnehmen.

Für Methylprednisolon setzt der pU die laut Fachinformation eine allgemeine und unabhängig der zugrundeliegenden Erkrankung empfohlene Dosierungsempfehlung einer Erhaltungsdosis an: für Erwachsene 4 bis 12 mg täglich und für Kinder 2 bis 4 mg täglich. Eine Dosierung für EGPA lässt sich sowohl der Fachinformation [20,21] als auch der Leitlinie [14] nicht entnehmen.

Die ermittelte Zieldosis der Wirkstoffe der zVT rundet der pU teils auf oder ab. Anschließend nimmt er größtenteils eine Teilung oder Viertelung von Tabletten vor, um die gerundete Dosis zu erreichen. Eine Rundung der Zieldosis kann teilweise rechnerisch angemessener ermittelt werden. Zudem kann die ermittelte Dosis weitestgehend mit Tabletten anderer Wirkstoffstärken ohne Teilung oder Viertelung erreicht werden.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen (Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen für Mepolizumab) [3,20-23] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Der pU berücksichtigt keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Mepolizumab, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [4] anfallen.

Laut Fachinformationen von Prednisolon, Prednison und Methylprednison sind bei einer lang dauernden Therapie mit diesen Wirkstoffen regelmäßige Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt. Die daraus entstehenden Kosten berücksichtigt der pU nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten für Mepolizumab für Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre in Höhe von 48 488,44 €. Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ≥ 40 kg ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 32 325,63 € und für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren < 40 kg in Höhe von 16 162,81 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten zu Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Sie sind für Methylprednisolon und Prednisolon für die vom pU angenommenen Dosierungen unterschätzt, da die Rundung der jeweiligen Zieldosis teilweise rechnerisch angemessener ermittelt werden kann und Tabletten mit anderen Wirkstoffstärken, die keine Teilung oder Viertelung erfordern, zugrunde gelegt werden können. Für Prednison sind die Jahrestherapiekosten für die vom pU angenommenen Dosierungen für die Untergrenze (sowohl für Kinder als auch Erwachsene) plausibel. Für die Obergrenze sind sie bei Erwachsenen unterschätzt, da Tabletten mit anderen Wirkstoffstärken, die keine Teilung oder Viertelung erfordern, zugrunde gelegt werden können. Für die Obergrenze sind sie bei Kindern nicht vollständig nachvollziehbar und in der Gesamtheit überschätzt.

Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen bei einer lang dauernden Therapie mit Prednisolon, Prednison oder Methylprednison an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt Kontraindikationen entsprechend der Fachinformation [3,4] an und weist auf Therapieabbrüche hin. Der pU erwartet Umsätze überwiegend im ambulanten Bereich und nur zu einem geringen Anteil im stationären Bereich.

Der pU erläutert, dass ein erheblicher Anteil von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie ebenfalls unter Asthma leiden. Er geht davon aus, dass der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet EGPA geringer einzustufen ist, bedingt dadurch, dass einige Patientinnen und Patienten bereits durch die Asthma-Komorbidität mit Mepolizumab behandelt würden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mepolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Mepolizumab	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA	77–1134	In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Dies begründet sich durch sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte unklarer Größenordnung und unsichere Anteilswerte in Schritt 2.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Mepolizumab (als Zusatzbehandlung)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA, davon:					Die Angaben sind plausibel für die Darreichungsform Fertigen bzw. Fertigspritze. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.
	Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre	48 488,44	0	0	48 488,44	
	Kinder 6 bis 11 Jahre ≥ 40 kg	32 325,63	0	0	32 325,63	
	Kinder 6 bis 11 Jahre < 40 kg	16 162,81	0	0	16 162,81	
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Methylprednisolon	Erwachsene	61,00–183,00	0	0	61,00–183,00	Die Jahrestherapiekosten sind für die vom pU angenommenen Dosierungen unterschätzt, da die jeweilige Zieldosis angemessener und mit Tabletten anderer Wirkstoffstärken, die keine Teilung oder Viertelung erfordern, erreicht werden kann.
	Kinder ^b	36,80–61,00	0	0	36,80–61,00	
Prednisolon	Erwachsene	23,83–40,95	0	0	23,83–40,95	
	Kinder ^b	47,67–105,74	0	0	47,67–105,74	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Prednison	Erwachsene	26,04–49,60	0	0	26,04–49,60	Die Jahrestherapiekosten sind für die vom pU angenommenen Dosierungen für die Untergrenze (sowohl für Kinder als auch Erwachsene) plausibel. Für die Obergrenze sind sie bei Erwachsenen unterschätzt, da die Zieldosis mit Tabletten anderer Wirkstoffstärken erreicht werden kann. Für die Obergrenze sind sie bei Kinder nicht vollständig nachvollziehbar und in der Gesamtheit überschätzt.
	Kinder ^b	52,09–125,25	0	0	52,09–125,25	
Azathioprin	Erwachsene	323,35	63,20–72,00	0	368,55–395,35	Die Bewertung der Angaben entfällt.
	Kinder	132,53–323,35	63,20–72,00	0	195,73–395,35	
Cyclophosphamid	Erwachsene	120,72–402,39	19,20	0	139,92–421,59	
	Kinder	40,24–321,91	19,20	0	59,44–341,11	
Leflunomid	Erwachsene	464,40–1393,21	9,45	0	473,85–1402,66	
Methotrexat	Erwachsene	90,24–154,68	111,60	0	201,84–266,28	
	Kinder	64,45–180,77	111,60	0	176,05–292,37	
Mycophenolat	Erwachsene	2498,70	13,20	0	2511,90	
	Kinder	1249,35–2498,70	13,20	0	1262,55–2511,90	
Mycophenolsäure	Erwachsene	2441,88	13,20	0	2455,08	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Rituximab	Erwachsene	3382,22– 6764,44	38,92	142,00	3563,14– 6945,36	Die Bewertung der Angaben entfällt.
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben des pU umfassen die Kosten für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis < 18 Jahren. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. GlaxoSmithKline. Nucala 100mg Injektionslösung im Fertigen, 100mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. 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) [unveröffentlicht]. 2017.
6. 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 [online]. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17.
7. GlaxoSmithKline. A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis [online]. 2018 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889>.
8. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1921-1932.
9. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(6): 2170-2177.
10. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2): 65-81. <https://dx.doi.org/10.1097/00005792-198403000-00001>.
11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11. <https://dx.doi.org/10.1002/art.37715>.

12. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1094-1100. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780330806>.
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 605-617.
14. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76(3): 77-104.
15. Chung SA, Langford CA, Maz M et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73(8): 1088-1105. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24634>.
16. Häckl D, Beier D, Lukas M. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021.
17. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Tabellen #12411 [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411*##abreadcrumb.
18. Solans-Laqué R, Fraile G, Castillo MJ et al. SAT0288 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): Clinical Features and Outcome in A Large Serie of Spanish Patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(Suppl 2): 697-698.
19. Pavone L, Grasselli C, Chierici E et al. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol* 2006; 33(7): 1299-1306.
20. Merck Serono. Fachinformation Decortin H 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten. 2021.
21. Merck Serono. Fachinformation Decortin 5 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten. 2021.
22. Zentiva Pharma. Fachinformation Predni M Tablinen 8 mg. 2021.
23. Zentiva Pharma. Fachinformation Predni M Tablinen 16 mg. 2021.
24. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 13.10.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=44573139&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
mepolizumab OR SB-240563

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mepolizumab* OR sb-240563 OR sb240563

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
mepolizumab OR sb-240563 OR sb240563 OR sb 240563

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MIRRA

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MIRRA	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierender ^b oder refraktärer ^c EGPA ^d , basierend auf einer Asthma-Vorgeschichte oder bestehendem Asthma + Eosinophilie ^e + mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen ^f	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (N = 68) Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (N = 68)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 8 Wochen nach Ende der Behandlung, Abbruch der Studienteilnahme	31 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2014–09/2016	primär: Dauer der Remission ^g , Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission ^g sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (d. h. Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Initiierung oder Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening auftrat, bei einer OCS-Dosis ≥ 7,5 mg/Tag</p> <p>c. Nichterreichen einer Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einer Standardbehandlung, die mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde oder Wiederauftreten der EGPA-Symptome während dem Ausschleichen von OCS (Dosis ≥ 7,5 mg/Tag) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</p> <p>d. diagnostizierte EGPA seit ≥ 6 Monaten; Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>e. < 1 x 10⁹/L und/oder > 10 % an Leukozyten</p> <p>f. Biopsie mit histopathologischem Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis oder einer perivaskulären eosinophilen Infiltration oder einer eosinophilenreichen granulomatösen Entzündung; Neuropathie, mono- oder polyvalent (motorisches Defizit oder Nervenleitungsanomalie); pulmonale Infiltrate, nicht fixiert; sinusale Abnormitäten; Kardiomyopathie (nachgewiesen durch Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie); Glomerulonephritis (Hämaturie, Erythrozytenzylinder, Proteinurie); alveolare Hämorrhagie (durch bronchoalveoläre Lavage); palpierbare Purpura; ANCA-positiv (MPO oder PR3)</p> <p>g. definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag</p> <p>ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anti-Neutrophile, zytoplasmatische Antikörper); BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Intervention	Vergleich
MIRRA	Mepolizumab 300 mg s. c. alle 4 Wochen	Placebo s. c. alle 4 Wochen
<p>Begleitbehandlung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Glukokortikoide <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednisolon oder Prednison in einer stabilen Dosierung $\geq 7,5$ mg/Tag (≤ 50 mg/Tag) für ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn ▫ Dosisreduktion ab Woche 4, sofern möglich, erlaubt ▫ Dosiserhöhung ab Studienbeginn bis Woche 4 sowie zur Behandlung von Rezidiven^b erlaubt ▪ immunsuppressive Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ z. B. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienverlaufs^c <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. oder s. c. Glukokortikoid-Therapie innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Rituximab 12 Monate vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab ▪ Rituximab ▪ Immunglobuline i. v. oder s. c. ▪ Interferon-α ▪ Anti-TNF-Arzneimittel ▪ Anti-CD52-Antikörper (Alemtuzumab) ▪ Cyclophosphamid^d ▪ andere Prüfpräparate ▪ Paracetamol bei akuter viraler Hepatitis 		
<p>a. Inhalative und topische Steroide waren sowohl als Begleitbehandlung als auch als Vorbehandlung erlaubt.</p> <p>b. Eine Dosiserhöhung im Bereich 0 bis 4 mg/Tag zählte nicht als Rezidiv. Neben oralen Glukokortikoiden wurden einige zusätzliche nicht-orale Glukokortikoide (Methylprednisolon, Dexamethason, Hydrocortison und Triamcinolon) bei einem Rezidiv verabreicht.</p> <p>c. Eine Dosisreduktion war nur aus Sicherheitsgründen erlaubt, möglichst mit einer Rückkehr zur Ausgangsdosis. Bei Anpassung der Dosis, Wechsel des Immunsuppressivums oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie, z. B. zur Behandlung eines Rezidivs, wurden die Patientinnen und Patienten von der Behandlung mit der Studienmedikation ausgeschlossen.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid erhalten haben, konnten mindestens 2 Wochen nach der letzten oralen Dosis oder 3 Wochen nach der letzten Infusion randomisiert werden, sofern die Gesamtzahl der Leukozyten $\geq 4 \times 10^9/L$ war.</p> <p>CD52: cluster of differentiation 52; i. v.: intravenös; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum
(mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 68	Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 68
MIRRA		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (12)	48 (14)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38	56 / 44
Abstammung, n (%)		
weiß	64 (94)	61 (90)
asiatisch	3 (4)	5 (7)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1)	0 (0)
andere	0 (0)	2 (3)
Krankheitsdauer (Jahre)		
MW (SD)	5,2 (4,4)	5,9 (4,9)
Median [Min; Max]	4,0 [0,7; 25,9]	4,6 [0,5; 21,2]
wiederkehrende oder refraktäre Erkrankung, n (%)		
Anamnese von >1 bestätigten Rezidiv innerhalb der letzten 2 Jahre	51 (75)	49 (72)
refraktäre Erkrankung	34 (50)	40 (59)
Wiederkehr von EGPA-Symptomen unter OCS-Behandlung	33 (49)	35 (51)
fehlgeschlagene Induktionstherapie	1 (1)	5 (7)
Rückfälle innerhalb der vergangenen 2 Jahre, n (%)		
0	2 (3)	3 (4)
1	20 (29)	19 (28)
2	22 (32)	12 (18)
3–5	15 (22)	18 (26)
> 5	9 (13)	15 (22)
OCS ^b – Tagesdosis (mg), Median [Min; Max]	12,0 [7,5; 40,0]	11,0 [7,5; 50,0]
OCS ^b – Tagesdosis-Kategorien, n (%)		
≤ 7,5 mg	6 (9)	12 (18)
>7,5–≤ 12 mg	31 (46)	24 (35)
>12–≤ 20 mg	20 (29)	22 (32)
>20 mg	11 (16)	10 (15)
Immunsuppressiva ^c , n (%)	41 (60)	31 (46)
Therapieabbruch, n (%)	5 (7)	9 (13)
Studienabbruch, n (%)	3 (4)	7 (10)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Prednison/Prednisolon oder Äquivalent		
c. zum Beispiel Azathioprin, Methotrexat, mykophenolische Säure, Cyclosporin		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 68	Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 68
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Tabelle 12: BVAS-Zustände zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68	Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68
MIRRA		
BVAS, Median [Min; Max]	1 [0; 22]	2 [0; 19]
BVAS > 0, n (%)	37 (54)	48 (71)
Allgemein	7 (10)	12 (18)
Myalgie	5 (7)	7 (10)
Arthralgie / Arthritis	4 (6)	8 (12)
Fieber > 38°C	0 (0)	1 (1)
Haut	3 (4)	5 (7)
Purpura	1 (1)	3 (4)
andere Haut-Vaskulitis	2 (3)	3 (4)
Schleimhaut / Augen	4 (6)	4 (6)
Geschwüre im Mund	2 (3)	1 (1)
Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis	1 (1)	1 (1)
verschwommenes Sehen	1 (1)	2 (3)
Veränderungen an der Retina	0 (0)	1 (1)
Hals-Nasen-Ohren	28 (41)	36 (53)
blutiger nasaler Ausfluss, Krusten, Geschwüre, Granulosen	6 (9)	13 (19)
paranasale Sinus-Beteiligung	25 (37)	33 (49)
konduktiver Hörverlust	0 (0)	2 (3)
sensoneuraler Hörverlust	2 (3)	1 (1)
Brustkorb	22 (32)	25 (37)
Keuchen	22 (32)	25 (37)
Knötchen oder Kavitäten	1 (1)	1 (1)
Infiltrate	0 (0)	2 (3)
Beteiligung der Endobronchien	1 (1)	0 (0)

Tabelle 12: BVAS-Zustände zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Placebo + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 68	Placebo + OCS ± Immunsuppressivum N = 68
Kardiovaskulär	1 (1)	1 (1)
valvuläre Herzerkrankung	1 (1)	0 (0)
Kardiomyopathie	1 (1)	1 (1)
kongestives Herzversagen	1 (1)	0 (0)
Abdominal	2 (3)	1 (1)
blutiger Durchfall	2 (3)	0 (0)
ischämischer Abdominalschmerz	0 (0)	1 (1)
Renal	2 (3)	6 (9)
Bluthochdruck	2 (3)	6 (9)
Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf	0 (0)	1 (1)
Nervensystem	12 (18)	9 (13)
Kopfschmerzen	2 (3)	5 (7)
Meningitis	0 (0)	1 (1)
organisch bedingte Konfusion	0 (0)	1 (1)
sensorische periphere Neuropathie	10 (15)	5 (7)
Mononeuritis multiplex	1 (1)	1 (1)
Andere	2 (3)	4 (6)

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; hpf: Hauptgesichtsfeld (high-power field); OCS: orale Glukokortikoide; RBC: rote Blutkörperchen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, T. O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?