

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 29.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache.

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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{c, d}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung wurden in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Gemäß G-BA wird zum aktuellen Zeitpunkt daher davon ausgegangen, dass Patienten mit klonaler Hypereosinophilie aufgrund der Krankheitsätiologie nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen. Daher wurde diese Patientengruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht berücksichtigt.
c. Für die Behandlung des HES ohne FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Folgende Wirkstoffe können als Komparatoren im Rahmen einer Studie geeignet sein: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.
d. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

FIP1L1-PDGFR α : FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT 200622 und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie 200622 eignet sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie 200622

Bei der Studie 200622 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit schwerem HES eingeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 2 Krankheitschübe und innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung einen Bluteosinophilenwert von > 1000 Zellen/ μl aufwiesen. Insgesamt wurden 108 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo randomisiert zugeteilt.

Die Dosierung Behandlung mit Mepolizumab erfolgte in der Studie entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Begleitend zu Mepolizumab oder Placebo sollten die Patientinnen und Patienten während der Studie ihre stabile HES-Therapie zu Studienbeginn fortführen. Eine Anpassung dieser Standardtherapie war nur bei Verschlechterung der Symptome im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben möglich. Nach Auflösung des Krankheitsschubs war die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt dazu angehalten, die HES-Therapie, soweit medizinisch angemessen, wieder auf das Regime zu Studienbeginn anzupassen.

Der primäre Endpunkt der Studie 200622 war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsschub des HES (HES-Schub). Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Keine Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie 200622

Die Studie 200622 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA stellen Kortikosteroide und ggf. andere zytotoxische / immunsuppressive Wirkstoffe geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie dar. Eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht dabei nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

In der Studie 200622 wurden bei 70 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zwar orale Kortikosteroide oder zytotoxische / immunsuppressive Therapien als Standardtherapie zu Studienbeginn eingesetzt. Allerdings bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen unklar, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine unwirksame Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Eine Optimierung der Standardtherapie war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Anpassungen der Standardtherapie waren lediglich vorübergehend im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben vorgesehen. Für die in die Studie 200622 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit schwerer HES und aktuellem Schubgeschehen, ist allerdings davon auszugehen, dass eine unzureichend kontrollierte Erkrankung vorliegt und die Patientinnen und Patienten potenziell von einer Optimierung der Standardtherapie profitiert hätten.

Im Vergleichsarm erhielten 26 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische / immunsuppressive Therapien und damit keinen der im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geeigneten Komparatoren gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßiger Vergleichstherapie. Auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen bleibt unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Standardtherapie durch den Einsatz solcher Therapien möglich gewesen wäre.

Zusammenfassend legt der pU keine Informationen dazu vor, ob bzw. inwiefern in der Studie 200622 eine Optimierung der Standardtherapie erfolgte, die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe erforderlich wäre. Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Mepolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur 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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung wurden in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Gemäß G-BA wird zum aktuellen Zeitpunkt daher davon ausgegangen, dass Patienten mit klonaler Hypereosinophilie aufgrund der Krankheitsätiologie nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen. Daher wurde diese Patientengruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Für die Behandlung des HES ohne FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung nicht zugelassen. Folgende Wirkstoffe können als Komparatoren im Rahmen einer Studie geeignet sein: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon α oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.</p> <p>d. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Möglichkeiten für Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.</p> <p>FIP1L1-PDGFRα: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.