



IQWiG-Berichte – Nr. 1301

**Mepolizumab  
(hypereosinophiles Syndrom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-152  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.11.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-152

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marc Schulte
- Gertrud Egger
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Matthias Maiworm
- Daniela Preukschat
- Carolin Weigel
- Kathrin Wohlföhner

### **Schlagwörter**

Mepolizumab, Hypereosinophilie-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT02836496

### **Keywords**

Mepolizumab, Hypereosinophilic Syndrome, Benefit Assessment, NCT02836496

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>20</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	20
3.2.2 Verbrauch .....	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6 Versorgungsanteile .....	21
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>22</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>28</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>30</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie 200622 .....</b>	<b>31</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>35</b>

## 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 .....	12
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	14
Tabelle 7: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	22
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	23
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	24
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie .....	31
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie .....	32
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie .....	33
Tabelle 13: HES-Therapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	34

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FIP1L1-PDGFR $\alpha$	FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor $\alpha$
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HES	hypereosinophiles Syndrom
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Revision 9, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation)
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)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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 29.11.2021 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossievorlagen 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 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 <sup>a</sup>
Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -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 $\alpha$ -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  $\alpha$  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 $\alpha$ : FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$ ; 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/ $\mu\text{l}$  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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-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-PDGFR<math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math> 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-PDGFR<math>\alpha</math>: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom</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 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-Umlagerung wurden in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht. Gemäß G-BA wird zum aktuellen Zeitpunkt daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und 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-PDGFR<math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math> 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-PDGFR<math>\alpha</math>: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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. 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

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 [3-7] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie 200622 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Die vom pU vorgelegte RCT 200622 vergleicht Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES. Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Standardtherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umgesetzt wurde.

#### ***Design der 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 Krankheitsschübe und innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung einen Bluteosinophilenwert von > 1000 Zellen/ $\mu$ l aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$  (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ )-Translokation sowie Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichem HES oder lebensbedrohlichen Komorbiditäten des HES waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 108 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mepolizumab (N = 54) oder Placebo (N = 54) randomisiert zugeteilt. Gemäß Einschlusskriterien mussten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung eine stabile Medikation ihrer HES-Therapie erhalten haben und diese während der Behandlungsphase der Studie stabil beibehalten. Die HES-Therapie zu Studienbeginn konnte orale Kortikosteroide, sowie immunsuppressive und zytotoxische Therapien umfassen, war jedoch nicht auf diese Wirkstoffgruppen eingeschränkt. Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen auf orale Kortikosteroide sowie Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit auf Steroide waren von der Studie ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Faktor geografische Region.

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten während der 32-wöchigen Behandlungsphase alle 4 Wochen entweder Mepolizumab oder Placebo als subkutane Injektionen zusätzlich zu ihrer bestehenden HES-Therapie zu Studienbeginn. Die Dosierung von Mepolizumab in der Studie entsprach den Vorgaben der Fachinformation [8,9]. Begleitend sollten die Patientinnen und Patienten ihre stabile HES-Therapie zu Studienbeginn fortführen. Eine Anpassung dieser Standardtherapie war nur bei Verschlechterung der Symptome im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben möglich. Die Behandlung von Krankheitsschüben war gemäß Studienplanung unter den folgenden Bedingungen vorgesehen:

- Bei einer Verschlechterung der klinischen Symptome konnte die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt die bestehende HES-Therapie vorübergehend anpassen (Dosisescalation oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe).
- Falls keine Therapieanpassung aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik innerhalb der letzten 2 Wochen erfolgte, war bei einer Verdopplung des Bluteosinophilenwerts oder einer Erhöhung um 2500 Zellen/ $\mu$ l, jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn, eine verblindete Gabe von oralen Kortikosteroiden nach einem prädefinierten Dosierungsschema vorgesehen (Details siehe Tabelle 11 in Anhang B).

In beiden Situationen wurde das zugrunde liegende Ereignis als Krankheitsschub des HES (HES-Schub) eingestuft. 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. Eine Optimierung der bestehenden HES-Therapie zu Studienbeginn war im Rahmen der Studie 200622 gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.

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

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie 200622, den eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der HES-Therapie zu Studienbeginn finden sich in Anhang B.

### ***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 sind folgende Komparatoren im Rahmen einer Studie als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe geeignet: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon  $\alpha$  oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib. 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 (siehe Tabelle 13 in Anhang B). 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. In der Studie mussten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ihre stabile HES-Therapie zu Studienbeginn während der Behandlungsphase der Studie beibehalten. Anpassungen der Standardtherapie waren in der Studie im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben zwar vorübergehend möglich, allerdings war die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt nach Auflösung des Krankheitsschubs dazu angehalten, die Standardtherapie, soweit medizinisch angemessen, wieder auf das Regime zu Studienbeginn anzupassen (siehe Tabelle 11 in Anhang B). Der pU legt im Dossier keine Informationen dazu vor, ob bzw. in welchem Umfang im Vergleichsarm Anpassungen der Standardtherapie im Studienverlauf unabhängig von der Behandlung von Krankheitsschüben erfolgten (z. B. Dosisescalation oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe). Zudem legt der pU im Dossier keine Informationen zur Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann daher nicht beurteilt werden, ob zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die möglichen Therapieoptionen im Rahmen der Standardtherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits ausgeschöpft waren, oder noch Therapieanpassungen möglich gewesen wären (z. B. in Form von Anpassungen der Dosierung der oralen Kortikosteroide oder Therapieversuchen mit zytotoxischen / immunsuppressiven Medikamenten). 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.

Darüber hinaus erhielten 26 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie 200622 zu Studienbeginn weder orale Kortikosteroide noch eine zytotoxische / immunsuppressive Therapie und damit keinen der geeigneten Komparatoren gemäß der vom G-BA festgelegten

zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Anhang B, Tabelle 13). Auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen bleibt unklar, ob für diese Patientengruppe eine Therapie mit den oben genannten Wirkstoffen geeignet gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass jedoch Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen auf orale Kortikosteroide bzw. mit Hypersensitivität gegenüber Steroiden aus der Studie 200622 ausgeschlossen waren, erscheint es wahrscheinlich, dass für die Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Standardtherapie 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. Zudem erhielt ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als Standardtherapie zu Studienbeginn keinen der im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geeigneten Komparatoren gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßiger Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Mepolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Unabhängig davon, dass die Studie 200622 aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, liegen folgende weitere Unsicherheiten bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulation vor:

- In die Studie 200622 wurden gemäß Studienplanung Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Mepolizumab ist jedoch auf die Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten beschränkt. Tatsächlich wurde in die Studie mit 4 (4 %) Jugendlichen ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten im Alter < 18 Jahre eingeschlossen (siehe Tabelle 12 in Anhang B).
- Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, bei denen keine klonale Hypereosinophilie vorliegt. Aus der Studie 200622 waren Patientinnen und Patienten mit einer FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung zwar ausgeschlossen. Da in der Studie keine Untersuchungen zu weiteren Translokationen erfolgten, bleibt unklar, ob Patientinnen mit anderen Mutationen als Ursache einer klonalen Hypereosinophilie in die Studie eingeschlossen wurden. Mit der FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung wurden allerdings Patientinnen und Patienten mit der gängigsten Ursache einer klonalen Hypereosinophilie ausgeschlossen. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

## 2.4 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.

## 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-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-PDGFR<math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math> 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-PDGFR<math>\alpha</math>: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie 200622 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 3C, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das Krankheitsbild des HES nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Mepolizumab [8,9]. Demnach wird Mepolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache angewendet [8,9].

Der G-BA stellt dar, dass Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung in den klinischen Studien zu Mepolizumab nicht untersucht wurden und geht zum aktuellen Zeitpunkt deshalb davon aus, dass im hier betrachteten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit klonaler Hypereosinophilie aufgrund der Krankheitsätiologie nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen. Aus diesem Grund wurde diese Patientengruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht berücksichtigt. Eine abschließende Einschätzung der Relevanz der Patientengruppe mit klonaler Hypereosinophilie kann laut G-BA jedoch erst im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen und verträglichen Therapie zur Hemmung der Interleukin-5-Signaltransduktion, die vor einer übermäßigen Aktivierung von Eosinophilen schützt. Dadurch sollen Krankheitsschübe verringert, Endorganschäden verhindert und letztlich die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über sechs Schritte, welche in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben werden:

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der prävalenten Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre im Jahr 2019 in der InGef-Forschungsdatenbank (11,74 / 100 000)		396
2	Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands $\geq 18$ Jahre im Jahr 2019 (69 488 809)		8161
3	Anzahl der Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre mit Hypereosinophilie	36,96 (6,92–67)	3017 (565–5468)
4	Anzahl der Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre mit HES (bezogen auf den Mittelwert von Schritt 3)	7,52 (3,14–11,9)	227 (95–360)
5	Extrapolation der Zielpopulation auf das Jahr 2021 (mittels einer jährlichen Wachstumsrate von 11,21 %)		282 (118–446)
6	Anwendung des GKV-Anteils	88,4	250 (105–395)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HES: hypereosinophiles Syndrom; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Für die Definition von HES zitiert er eine Studie von Valent et al. (2012) [10], wonach ein HES bei folgenden Kriterien vorliegt:

- $> 1500$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  im Blut bei 2 Untersuchungen und / oder Gewebe-Eosinophilie und
- Organschäden und / oder Funktionsstörungen, die auf Gewebe-Eosinophilie zurückzuführen sind, und der
- Ausschluss anderer Erkrankungen oder Zustände als Hauptursache für Organschäden.

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie auf Grundlage einer Routinedatenanalyse und grenzt diese Patientenpopulation in nachfolgenden Schritten weiter ein.

### **Schritt 1) Anzahl der prävalenten Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019**

Die Datengrundlage bildet zunächst eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) [11]. Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Auf dieser Grundlage wurde für die Analyse, nach Angaben des pU, eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe aus den Jahren 2014 bis 2019, die ca. 4 Millionen Versicherte einschließt, extrahiert.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie identifiziert der pU seinen Angaben nach zunächst Erwachsene im Alter von 18 Jahren oder älter, die im jeweiligen Betrachtungsjahr durchgängig versichert waren und eine Eosinophilie-Diagnose erhalten haben.

Da es keinen Diagnosecode für das HES gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) gibt, bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie anhand der ICD-10-Diagnosecodes D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie) und D72.1 (Eosinophilie).

Der pU zieht hierfür Patientinnen und Patienten aus der InGef-Datenbank heran, bei denen entweder 1 dieser Diagnosecodes als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose vorliegt oder als 2 gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen innerhalb des jeweiligen Betrachtungsjahres (M2Q-Kriterium). Außerdem muss bei ambulanten Diagnosen eine Verschreibung von folgenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen in mindestens 1 der Quartale, in denen die Diagnosecodes D47.5 und D72.1 diagnostiziert wurden, erfolgt sein: Kortikosteroide oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ciclosporin) oder Hydroxycarbamid oder Imatinib.

Der pU gibt an, mit dieser Operationalisierung alle Patientinnen und Patienten aufgegriffen zu haben, die der Definition einer Eosinophilie von Kanuru und Sapra (2021) entsprechen. Hiernach liegt eine Eosinophilie ab einer zirkulierenden Eosinophilenanzahl von über 500/ $\mu$ l vor [12].

Der pU ermittelt unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie für jedes Betrachtungsjahr und legt für die weiteren Berechnungen die Ergebnisse des aktuellsten Jahres zugrunde. Für das Jahr 2019 ergibt sich demnach eine Anzahl von 396 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie in der InGef-Forschungsdatenbank.

### **Schritt 2) Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands $\geq$ 18 Jahre im Jahr 2019**

Auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamtes [13] rechnet der pU das Ergebnis aus Schritt 1 anhand der Prävalenzrate von 11,74 pro 100 000 Personen auf die gesamte erwachsene Bevölkerung in Deutschland für das Jahr 2019 hoch. Als Ergebnis schätzt er eine Prävalenz von 8161 Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten  $\geq$  18 Jahre.

### **Schritt 3) Anzahl der Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq$ 18 Jahre mit Hypereosinophilie**

Der pU berechnet auf Grundlage der Studien von Kim et al. (2009) [14] und Sade et al. (2006) [15] den Anteilswert der Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten mit einer Hypereosinophilie ( $\geq$  1500 Eosinophilen/ $\mu$ l).

Für die Ermittlung der unteren Grenze greift der pU auf die Studie von Kim et al. (2009) [14] zurück, in welcher u. a. die Ursachen einer Eosinophilie untersucht wurden. Von den 41 137 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit hämatologischem Profil wiesen 5019 eine Eosinophilie auf und von diesen wiederum 373 eine Hypereosinophilie. Dies entspricht einem Anteilswert von 6,92 %.

Zur Bestimmung der oberen Grenze verwendet der pU die Studie von Sade et al. (2007) [15]. Darin wurden u. a. die klinischen Merkmale 100 erwachsener Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten im Zeitraum der Jahre 1999 bis 2000 in Israel untersucht. Der pU summiert die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit einem Eosinophilenwert von  $\geq 1500$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  und gibt als Ergebnis einen Anteilswert von 67 % als obere Grenze an.

Basierend auf der unteren und oberen Grenze berechnet der pU zusätzlich einen ungewichteten Mittelwert von 36,96 % und wendet diesen sowie die Anteilswerte für die untere und obere Grenze auf die Patientenzahl in Schritt 2 an. Für das Jahr 2019 weist der pU somit 3017 (565 bis 5468) erwachsene Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten mit Hypereosinophilie aus.

#### **Schritt 4) Anzahl der Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre mit HES**

Der pU berechnet den Anteil erwachsener Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten mit HES auf Basis der Publikationen von Peju et al. (2018) [16] und Li et al. (2021) [17].

Für die untere Grenze verweist der pU auf die Studie von Peju et al. (2018) [16]. In dieser Studie, durchgeführt in den französischen Alpen in den Jahren 2009 bis 2015, wurden 298 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine Eosinophilie stationär aufgenommen und untersucht. Von den 159 bestätigten Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten, bei denen eine diagnostische Evaluation vorlag, wurde bei 5 Patientinnen und Patienten ein HES diagnostiziert. Basierend darauf berechnet der pU einen Anteilswert von 3,14 % für die untere Grenze.

Unter Berücksichtigung der Publikation von Li et al. (2021) [17] ermittelt der pU die obere Grenze. In dieser Publikation wurden 84 erwachsene Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten aus 2 Krankenhäusern in den USA u. a. auf ihre Krankheitsätiologie untersucht. Davon wurde bei 10 Patientinnen und Patienten ein HES diagnostiziert. Dies entspricht laut pU einem Anteil von 11,90 %, welchen er für die obere Grenze ansetzt.

Der pU berechnet wiederum den ungewichteten Mittelwert (7,52 %) der zuvor ermittelten Anteilswerte. Diesen sowie die Anteilswerte für die untere und obere Grenze aus diesem Schritt wendet der pU auf die Patientenzahl in Schritt 3 an, die auf Grundlage des mittleren Schätzers berechnet wurde. Für das Jahr 2019 ergeben sich laut pU 227 (95 bis 360) erwachsene Patientinnen und Patienten mit HES.

### **Schritt 5) Extrapolation der Zielpopulation auf das Jahr 2021**

Der pU zieht die mittleren Prävalenzen erwachsener HES-Patientinnen und -Patienten für die Jahre 2014 (120) und 2019 (227) heran und extrapoliert hieraus eine jährliche Wachstumsrate von 11,21 %.

Der pU legt dann die Prävalenz für das Jahr 2019 (227 [95 bis 360] Patientinnen und Patienten) zugrunde und extrapoliert durch Anwendung der ermittelten Wachstumsrate die Patientenzahlen für die Jahre 2020 bis 2026. Auf Basis dieses Vorgehens berechnet der pU für das Jahr 2021 eine Anzahl von 282 (118 bis 446) HES-Patientinnen und -Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung.

### **Schritt 6) Anwendung des GKV-Anteils**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 88,4 % [11], ermittelt der pU eine Anzahl von 250 (105 bis 395) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HES für das Jahr 2021.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

#### ***Zu Schritt 1: Anzahl der prävalenten Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten $\geq 18$ Jahre in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019***

Die Berechnungen des pU können aufgrund nicht mitgelieferter Ergebnistabellen der GKV-Routinedatenanalyse für die Jahre 2014 bis 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob über die in der Routinedatenanalyse verwendeten ICD-10-GM-Codes D47.5 und D72.1 in Kombination mit den verordneten Wirkstoffen alle relevanten Patientinnen und Patienten der Studienpopulation hinreichend spezifisch erfasst wurden.

Es können ggf. noch weitere Wirkstoffe, wie beispielsweise Mepolizumab im Anwendungsgebiet zur Anwendung gekommen sein, welche vom pU nicht bei der Selektion der Studienpopulation berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus wurden durch die Berücksichtigung des Wirkstoffs Imatinib auch Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung eingeschlossen.

Schließlich bestehen Unsicherheiten, inwieweit die gewählte Operationalisierung (über ICD-Codes und Arzneimittelverordnungen) des pU dem Kriterium eines Mindestwertes der Eosinophilenkonzentration von über 500/ $\mu$ l gemäß Kanuru und Sapra (2021) entspricht.

***Zu Schritt 3: Anzahl der Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten  $\geq 18$  Jahre mit Hypereosinophilie***

Das Heranziehen der Studien von Kim et al. (2009) und Sade et al. (2007) durch den pU zur Bestimmung des Anteils an Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten mit einer Hypereosinophilie ( $\geq 1500$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$ ) ist aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

Zum einen ist bei der Studie von Kim et al. (2009) zur Berechnung der unteren Grenze nur das Abstract auf Englisch verfügbar und das methodische Vorgehen ist somit nicht nachvollziehbar. Zum anderen basiert die für die obere Grenze verwendete Publikation von Sade et al. (2007) auf einer sehr niedrigen Anzahl an Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1999 bis 2000 in Israel. Die Repräsentativität der aus diesen Studien gewonnenen Anteilswerte ist somit unsicher.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich bei der oberen Grenze durch unterschiedlich verwendete Mindestwerte der Eosinophilenkonzentration zur Definition des Krankheitsbildes. Laut Sade et al. (2007) liegt eine Eosinophilie bei einer Mindestanzahl von 650 Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  im Blut vor, wohingegen der pU angibt, einen Grenzwert von 500 Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  seiner Analyse zugrunde gelegt zu haben. Weiterhin erfolgte in Sade et al. (2007) die Diagnose der Patientinnen und Patienten anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation (ICD-9-CM). Der entsprechende ICD-9 Diagnosecode 288.3 (Eosinophilie) umfasst mehr Eosinophilie-Untertypen als der vom pU verwendete ICD-10-Diagnosecode D72.1.

Schließlich führt die Berechnung eines ungewichteten Mittelwertes zu Unschärfen.

***Zu Schritt 4: Anzahl der Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten  $\geq 18$  Jahre mit HES***

Auf Grundlage der Studie von Peju et al. (2018) bestimmt der pU die untere Grenze des Anteils der Hypereosinophilie-Patientinnen und -Patienten  $\geq 18$  Jahre mit HES. Bei diesem Vorgehen ergeben sich Unsicherheiten, die vor allem darauf zurückgehen, dass die in der Studie herangezogene Definition einer Hypereosinophile ( $\geq 1000$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$ ) von der des pU abweicht ( $\geq 1500$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$ ). Außerdem bezieht sich der ausgewiesene Anteil der Patientinnen und Patienten mit HES auf Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie und nicht auf diejenigen mit Hypereosinophilie.

Weiterhin führt auch hier die Berechnung eines ungewichteten Mittelwertes zu Unschärfen und es ergibt sich eine größere Spanne, wenn die aus der Literatur ermittelten Grenzwerte statt auf den Mittelwert auf die berechnete untere und obere Grenze der Anzahl der Eosinophilie-Patientinnen und -Patienten  $\geq 18$  Jahre mit Hypereosinophilie aus Schritt 3 angewendet werden.

### ***Zu Schritt 5: Extrapolation der Zielpopulation auf das Jahr 2021***

Die vom pU verwendete jährliche Wachstumsrate von 11,21 % beruht auf Daten aus der Routinedatenanalyse von Patientinnen und Patienten mit HES der Jahre 2014 bis 2019 in Deutschland und ist aus den bereits beschriebenen Gründen (siehe Bewertung zu Schritt 1) mit Unsicherheit behaftet. Andererseits weist der pU selbst darauf hin, dass unklar ist, ob diese Rate auch für spätere Jahre bestehen bleibt.

### ***Gesamtbewertung***

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher, da zum einen gegebenenfalls nicht alle relevanten Patientinnen und Patienten erfasst wurden und zum anderen die ermittelten oberen und unteren Grenzen des pU zur Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HES in Deutschland basierend auf Literaturangaben mit Unsicherheiten behaftet sind. Diese liegen u. a in der Auswahl der herangezogenen Literatur, der nicht immer korrekten Grundgesamtheit und in dem rechnerischen Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Spanne der Patientinnen und Patienten begründet.

Darüber hinaus besteht die Zielpopulation laut Fachinformation aus Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache. Der pU nennt keine Kriterien zur Operationalisierung und nimmt auch keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle vor. Es ist außerdem unklar, inwieweit die vom pU vorgenommene Operationalisierung über die eingeschlossenen ICD-Codes sowie die Verordnungen die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten ohne erkennbare nicht hämatologische sekundäre Ursache hinreichend umfassend und spezifisch erfasst. Zum Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit klonaler Hypereosinophilie finden sich keine Angaben in Modul 3 C des Dossiers.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU extrapoliert die Prävalenzraten aus den Jahren 2014 und 2019 mittels einer Steigerungsrate von 11,21 % für die Jahre 2020 bis 2026. Durch diese Vorgehensweise ermittelt er eine Steigerung der 5-Jahres-Prävalenz von 224 (94 bis 355) im Jahr 2020 auf 427 (181 bis 672) im Jahr 2026 in der GKV-Zielpopulation. Der pU geht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung davon aus, dass ein langfristiger Anstieg lediglich auf eine veränderte Gesamtbevölkerung zurückzuführen 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 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in den Therapieempfehlungen genannten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Therapieoptionen grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon alfa oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib.

Die Angaben des pU zu den oben genannten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen werden nicht bewertet, da diese Therapieoptionen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Mepolizumab entsprechen der Fachinformationen [8,9]. Der pU geht für Mepolizumab von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Mepolizumab entsprechen den Fachinformationen [8,9].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab 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 [8,9] bei der Anwendung von Mepolizumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Der pU berücksichtigt keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung anfallen.

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Mepolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 48 488,44 €. Die Arzneimittelkosten sind plausibel für die Darreichungsform Fertipen bzw. Fertigspritze. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen

zusätzliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, dies ist plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der GKV-Zielpopulation bereits aufgrund einer Asthma-Komorbidität eine Mepolizumab-Therapie erhält. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet HES sei folglich eher geringer. Zu Therapieabbrüchen existieren laut pU keine Daten für den Versorgungsalltag. Die Behandlung mit Mepolizumab erwartet der pU hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich.

## 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 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-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-PDGFR<math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math> 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-PDGFR<math>\alpha</math>: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>; 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 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Mepolizumab (als Zusatzbehandlung)	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache	105–395	<p>Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher einzustufen. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pU die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.</li> <li>▪ Die Zielpopulation wurde nicht auf Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle eingeschränkt.</li> <li>▪ Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit klonaler Hypereosinophilie finden sich keine Angaben in Modul 3 C des Dossiers.</li> </ul>
<p>a. Angabe des pU  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HES: hypereosinophiles Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Mepolizumab (als Zusatzbehandlung)	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache	48 488,44	0	0	48 488,44	Die Angabe ist plausibel für die Darreichungsform Fertipen bzw. Fertigspritze. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>						
Azathioprin	Erwachsene mit HES	190,82–323,35	63,20–72,00	0	254,02–395,35	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Ciclosporin		1 941,87–6 464,15	213,60	0	2 155,47–6 677,75	
Interferon alfa-2b		2 180,32–31 883,66	72,00	0	2 252,32–31 955,66	
Peginterferon alfa-2a		9 250,80–13 744,64	139,20	0	9 390,00–13 883,84	
Prednisolon		136,95–513,56	0	0	136,95–513,56	
Prednison		376,97	0	0	376,97	
Hydroxycarbamid		283,68–1 702,07	242,00	0	525,68–1 944,07	
Imatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem HES und / oder chronischer eosinophiler Leukämie mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Umlagerung	287,19–1 148,78	198,00	0	485,19–1 346,78	

Tabelle 9: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in den Therapieempfehlungen genannten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Therapieoptionen grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Kortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Interferon alfa oder Ciclosporin) oder eine myelosuppressive Therapie (Hydroxycarbamid) oder ein Therapieversuch mit Imatinib. Die angeführten Therapieoptionen sind für die vorliegende Indikation weder zugelassen noch ordnungsfähig und werden daher nicht bewertet.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HES: hypereosinophiles Syndrom; 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 HES 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 des Ausmaßes der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen des HES 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 HES waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (13%), Harnwegsinfektionen (9%), Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber (jeweils 7%).*

*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. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (HES-200622\_!Study-Report-amend1). 2020.
4. GlaxoSmithKline. Synopsis for study 200622 (AMICE\_2019). 2020.
5. GlaxoSmithKline. Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome [online]. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001232-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11).
6. GlaxoSmithKline. Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES) [online]. 2020 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836496>.
7. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1397-1405.
8. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Valent P, Klion AD, Horny H-P et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 607-612.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.019>.
11. Häckl D, Beier D, Lukas M. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021.
12. Kanuru S, Sapra A. Eosinophilia. *StatPearls* 2021.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html;jsessionid=A916A6CEC451A2BFB64195CF342931BA.live712>.
14. Kim DW, Shin MG, Yun HK et al. [Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a university hospital]. Korean J Lab Med 2009; 29(3): 185-193. <https://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.3.185>.
15. Sade K, Mysels A, Levo Y et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. Eur J Intern Med 2007; 18(3): 196-201. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.031>.
16. Peju M, Deroux A, Pelloux H et al. Hypereosinophilia: Biological investigations and etiologies in a French metropolitan university hospital, and proposed approach for diagnostic evaluation. PLoS One 2018; 13(9): e0204468. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204468>.
17. Li JC, Kahwash B, Ganju A et al. Characterization of hypereosinophilia in university health care systems. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126(3): 295-297. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.11.019>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
mepolizumab OR SB-240563

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
mepolizumab OR sb-240563 OR sb240563 OR sb 240563

**Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie 200622**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
200622	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche ( $\geq 12$ Jahre) und Erwachsene mit schwerem HES <sup>b</sup> (definiert als $\geq 2$ HES-Schübe innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss und Bluteosinophilenwert von $\geq 1000$ Zellen/ $\mu$ l innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung) <sup>c</sup>	Mepolizumab + Standardtherapie <sup>d</sup> (N = 54) Placebo + Standardtherapie <sup>d</sup> (N = 54)	Screening: $\leq 4$ Wochen Behandlung: 32 Wochen Nachbeobachtung: $\leq 8$ Wochen <sup>e</sup>	39 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Mexico, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  03/2017–08/2019	primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit HES-Schub sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, 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 C.</p> <p>b. Die HES-Diagnose musste mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt worden sein und war definiert als Anzeichen oder Symptome einer Beteiligung und / oder Funktionsstörung des Organsystems, die in direktem Zusammenhang stehen mit: Blut-Eosinophilie (<math>&gt; 1500</math> Eosinophile/<math>\mu</math>l an <math>\geq 2</math> Zeitpunkten) und / oder vor Randomisierung dokumentierter Gewebe-Eosinophilie (ohne erkennbare sekundäre Ursache wie Arzneimittelüberempfindlichkeit, Helminthen Infektion, HIV Infektion oder nicht hämatologische Erkrankungen).</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-Translokation sowie Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichem HES oder lebensbedrohlichen Komorbiditäten des HES waren aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>d. Die Therapie zur Behandlung des HES zu Studienbeginn musste innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung verabreicht worden sein und während der Behandlungsphase der Studie stabil beibehalten werden; nähere Information zu verabreichten Wirkstoffen siehe Tabelle 13; Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen auf orale Kortikosteroide zeigen, sowie Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit auf Steroide waren aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>e. entfällt für Patientinnen und Patienten mit anschließender Teilnahme an der über 24 Wochen laufenden offenen Extensionsstudie 205203</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>; HES: Hypereosinophiles Syndrom; HIV: Humanes Immunschwächevirus; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
200622	Mepolizumab 300 mg s.c. alle 4 Wochen +	Placebo s.c. alle 4 Wochen +
Fortführung der bestehenden HES-Therapie in stabiler Dosierung <sup>a</sup> (vorübergehende Therapieanpassungen zur Behandlung von Krankheitsschüben <sup>b, c</sup> waren erlaubt)		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mepolizumab innerhalb der letzten 4 Monate vor Randomisierung</li> <li>▪ intravenöse oder subkutane Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biologische Wirkstoffe (außer IFN<math>\alpha</math>)</li> <li>▪ Medikamente oder pflanzliche Heilmittel, die den Verlauf des HES verändern oder mit der Studienbehandlung interagieren können, außer zur Behandlung von Krankheitsschüben</li> </ul>		
<p>a. Die Patientinnen und Patienten mussten ihre seit <math>\geq 4</math> Wochen vor der Randomisierung in stabiler Dosierung bestehende HES-Therapie als Hintergrundtherapie über den 32-wöchigen Behandlungszeitraum stabil beibehalten. Die HES-Therapie zu Studienbeginn konnte orale Kortikosteroide, sowie immunsuppressive und zytotoxische Therapien umfassen, war jedoch nicht auf diese Wirkstoffgruppen eingeschränkt.</p> <p>b. Bei Verschlechterung der Symptome im Studienverlauf, war eine Anpassung der bestehenden HES-Therapie möglich (Dosisescalation oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe). Nach Auflösung des Krankheitsschubs war die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt dazu angehalten, die HES-Therapie, soweit medizinisch angemessen, wieder auf das Regime zu Studienbeginn anzupassen.</p> <p>c. Falls keine Therapieanpassung aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik innerhalb der letzten 2 Wochen erfolgte, wurde bei einer Verdopplung des Bluteosinophilenwerts oder einer Erhöhung um 2500 Zellen/<math>\mu</math>l, jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn, eine verblindete Therapie mit oralen Kortikosteroiden nach folgendem Schema eingeleitet: an Tag 1-3: 40 mg/Tag; an Tag 4-6: 20 mg/Tag; an Tag 7-9: 10 mg/Tag; ab Tag 10: 5 mg/Tag. Bei Eosinophilenwerten unter dem Schwellenwert wurde die Behandlung beendet. Bei anhaltenden Werten über dem Schwellenwert konnte eine Wiederholung dieses Therapieschemas erfolgen.</p>		
HES: hypereosinophiles Syndrom; IFN $\alpha$ : Interferon $\alpha$ ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 54	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 54
<b>Studie 200622</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	47 (13)	45 (18)
Altersgruppe [Jahre], n (%)		
≤ 18	1 (2)	3 (6)
19 bis 64	49 (91)	41 (76)
≥ 65	4 (7)	10 (19)
Geschlecht [w / m], %	56 / 44	50 / 50
Abstammung, n (%)		
weiß	52 (96)	48 (89)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (2)	2 (4)
asiatisch	1 (2)	2 (4)
schwarz oder afrikanische Amerikaner	0	2 (4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	26,4 (5,9)	26,2 (5,9)
Bluteosinophilenwert [Zellen/μl], n (%)		
< 900	11 (20 <sup>b</sup> )	15 (28 <sup>b</sup> )
900 bis 1500	15 (28 <sup>b</sup> )	15 (28 <sup>b</sup> )
1500 bis 2200	13 (24 <sup>b</sup> )	12 (22 <sup>b</sup> )
2200 bis 10 000	15 (28 <sup>b</sup> )	12 (22 <sup>b</sup> )
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre]		
MW (SD)	5,5 (5,0)	5,7 (8,0)
Median [Min; Max]	3,4 [0,5; 24,7]	2,4 [0,5; 35,5]
Belastendste HES-bezogene Symptome <sup>c</sup> , n (%)		
Bauchschmerzen oder Blähungen	16 (30)	24 (44)
Atembeschwerden	30 (56)	30 (56)
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	10 (19)	5 (9)
Muskel- oder Gelenkschmerz	24 (44)	20 (37)
Nasen- oder Nebenhöhlensymptomen	22 (41)	19 (35)
Hautsymptome	25 (46)	28 (52)
Therapieabbruch, n (%)	3 (6)	3 (6)
Studienabbruch, n (%)	2 (4)	2 (4)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.  b. eigene Berechnung  c. Patientinnen und Patienten berichteten zu Studienbeginn bis zu 3 HES-bezogene Symptome, die sie am meisten belasten</p>		
<p>HES: hypereosinophiles Syndrom; BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum;  MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 13: HES-Therapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 54	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 54
<b>Studie 200622</b>		
Jegliche HES-Therapie zu Studienbeginn, n (%)	50 (93)	49 (91)
orale Kortikosteroide [mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent]	40 (74)	38 (70)
1 bis ≤ 5	13 (24)	11 (20)
> 5 bis ≤ 10	16 (30)	18 (33)
> 10 bis ≤ 20	6 (11) <sup>b</sup>	8 (15) <sup>b</sup>
> 20	5 (9)	1 (2)
zytotoxische/immunsuppressive Therapie <sup>c</sup>	14 (26)	9 (17)
andere HES-Therapie <sup>d</sup>	22 (41)	19 (35)
weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische/immunsuppressive Therapie	11 (20)	14 (26)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.  b. eigene Berechnung  c. zytotoxische/immunsuppressive Therapie umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Hydroxycarbamid, Ciclosporin, Imatinib, Methotrexat, Tacrolimus, Azathioprin  d. andere HES-Therapien umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat, Omeprazol, Salbutamol, Tiotropiumbromid, Triamcinolonacetonid, Cetirizin  HES: hypereosinophiles Syndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## 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](http://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
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	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?