



IQWiG-Berichte – Nr. 1351

**Mepolizumab
(hypereosinophiles Syndrom) –
Addendum zum Auftrag A21-152**

Addendum

Auftrag: A22-45
Version: 1.0
Stand: 06.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Addendum zum Auftrag A21-152

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-45

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Mepolizumab, Hypereosinophilie-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT02836496

Keywords

Mepolizumab, Hypereosinophilic Syndrome, Benefit Assessment, NCT02836496

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie 200622	2
2.1 Studiencharakteristika	4
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	5
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	9
2.2.3 Ergebnisse.....	10
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	19
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.4 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	25
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	27
Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Gesundheitsbezogener Lebensqualität	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	5
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	13
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Standardtherapie.....	21
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie	23
Tabelle 8: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	28
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	29
Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	29
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	30
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BFI	Brief Fatigue Inventory
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FIP1L1-PDGFR α	FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α
HES	hypereosinophiles Syndrom
HES-DS	hypereosinophiles Syndrom – Daily Symptoms (tägliche Symptome)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MSAS-SF	Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form
NRS	numerische Rating-Skala
OCS	orales Kortikosteroid
OR	Odds Ratio
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RTS	Response to Therapy
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36v2	Short Form Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SSR	Subject-Rated Symptom Severity
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-152 (Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier [2] vorgelegten Daten der Studie 200622 unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3] beauftragt. Dabei sollte, wenn möglich, die Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Zudem sollten HES-Schübe auch in der Operationalisierung ausschließlich über die klinische Manifestation ausgewertet werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie 200622

Die Fragestellung der Nutzenbewertung war 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte im Dossier für diese Fragestellung die Studie 200622 [4-8] zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES, vor. Die Studie 200622 wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da der Vergleichsarm der Studie als nicht adäquate Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (zweckmäßige Vergleichstherapie) eingeschätzt wurde. Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion der mündlichen Anhörung [9] ergab sich, dass die Vergleichstherapie in der Studie 200622 eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und die Studie damit für die Nutzenbewertung geeignet ist. Jedoch bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben weiterhin unklar, ob die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

In der Studie 200622 wurde Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie zur Behandlung des HES, verabreicht. Gemäß Einschlusskriterien der Studie 200622 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. Eine Anpassung der Standardtherapie war nur bei Verschlechterung der Symptome im Rahmen der Behandlung von Krankheitsschüben möglich.

Die Standardtherapie zu Studienbeginn umfasste dabei für 74 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm orale Kortikosteroide (OCS) oder zytotoxische / immunsuppressive Therapien (siehe Tabelle 13 in Anhang B der Dossierbewertung A21-152 [1]). Zudem wurden bei 35 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studienbeginn andere HES-Therapien verabreicht, die unter anderem Wirkstoffe umfassen, die bei der Beteiligung spezifischer Organsysteme gemäß klinischer Praxis eingesetzt werden (z. B. bei pulmonalen, dermatologischen oder gastrointestinalen Manifestationen). Für Patientinnen und Patienten mit spezifischer Organbeteiligung kann gemäß Informationen aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [9] ggf. auf eine systemische Therapie mit OCS oder zytotoxischen / immunsuppressiven Therapien verzichtet und stattdessen eine Therapie mit Wirkstoffen, die auf bestimmte Organsysteme abzielen, verabreicht werden. Aus dem Stellungnahmeverfahren ging zudem hervor, dass in der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HES insgesamt eine weitgehende Reduktion der dauerhaften Therapie mit OCS oder zytotoxischen / immunsuppressiven Therapien angestrebt wird, insbesondere, wenn die Beteiligung eines bestimmten

Organsystems im Vordergrund steht, wie beispielsweise eine ausgeprägte pulmonale Symptomatik, die auch mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden kann. Zudem erfolgt in der klinischen Praxis bei Patientinnen und Patienten, die sich trotz unkontrollierter Erkrankung in einem stabilen Zustand befinden, keine Optimierung der Standardtherapie, sondern die Therapie wird möglichst reduziert, um therapiebedingte Nebenwirkungen zu vermeiden. Eine Optimierung der Standardtherapie zu Studienbeginn entspricht damit für die Patientenpopulation der Studie 200622, die innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung eine stabile Medikation ihrer HES-Therapie erhielt, nicht der klinischen Praxis im deutschen Versorgungskontext.

Für die Studie 200622 liegen keine Informationen dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund einer spezifischen Organbeteiligung auf eine systemische Therapie verzichtet werden konnte. Aus den Angaben zur Symptomatik der in die Studie 200622 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht zwar hervor, dass beispielsweise etwa 50 % eine Hautsymptomatik als belastendstes HES-bezogenes Symptom zu Studienbeginn angegeben haben (siehe Tabelle 12 in Anhang B der Dossierbewertung A21-152 [1]). Es bleibt jedoch unklar, ob bei diesen Patientinnen und Patienten gleichzeitig weitere Symptome vorlagen, und welche Therapie die Patientinnen und Patienten erhielten, ggf. auch zur Behandlung der Symptomatik unterschiedlicher Organsysteme. Zwar erhielt mit 91 % der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine HES-Therapie zu Studienbeginn. Auf Basis der verfügbaren Informationen bleibt jedoch unklar, welche Therapie den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm verabreicht wurde, die zu Studienbeginn weder OCS noch eine zytotoxische / immunsuppressive Therapie erhielten (26 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Es wird allerdings davon ausgegangen, dass zumindest für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine spezifische Therapie gemäß einer bestimmten Organbeteiligung ausreichend war. Aus den verfügbaren Angaben geht jedoch nicht hervor, auf welchen Anteil der Patientinnen und Patienten dies zutrifft. Zudem erhielt mit 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein geringer Anteil zu Studienbeginn keine HES-Therapie.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie 200622 eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Die weiterhin verbleibenden Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die oben beschriebenen Unsicherheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.2.2).

Separate Auswertungen zu Patientinnen und Patienten je nach Art der Standardtherapie zu Studienbeginn hat der pU zur Studie 200622 weder im Dossier noch mit der Stellungnahme vorgelegt. Auswertungen unter Berücksichtigung der Art der Vorbehandlung zu Studienbeginn (OCS oder zytotoxische / immunsuppressive Therapie vs. andere HES-Therapie vs. keine HES-Therapie) sind für die vorliegende Bewertung dementsprechend nicht verfügbar.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 200622 werden im Folgenden dargestellt und bewertet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Das vorliegende Addendum ist folgendermaßen aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden die Studiencharakteristika der Studie 200622 beschrieben. Die Ergebnisse sowie die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Mepolizumab in der vorliegenden Fragestellung auf Basis der Studie 200622 werden in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargestellt. Eine Zusammenfassung der Nutzenbewertung kann Abschnitt 2.4 entnommen werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie 200622 findet sich in der Dossierbewertung A21-152 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie 200622 sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 46 Jahre alt. Die mittlere Dauer von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung war ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen und betrug im Mittel 5,6 Jahre. Informationen zu den durch die Krankheit betroffenen Organsystemen zu Studienbeginn und der verabreichten Therapie je nach Organbeteiligung liegen nicht vor. Es sind ausschließlich Informationen zu den nach Einschätzung der Patientinnen und Patienten belastendsten HES-bezogenen Symptomen zu Studienbeginn verfügbar. Aus diesen Angaben geht hervor, dass am häufigsten Hautsymptome und Atembeschwerden bei jeweils etwa 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorlagen. Angaben dazu bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten ggf. eine Kombination an Symptomen vorlag, und wenn ja, welche, liegen für die Studie 200622 nicht vor.

Detaillierte Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation sowie der HES-Therapie zu Studienbeginn sind in der Dossierbewertung A21-152 [1] und dem zugehörigen Anhang B aufgeführt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
200622	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 200622 als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - klinisch manifestierte HES-Schübe
 - Fatigue gemessen anhand des Brief Fatigue Inventory (BFI)
 - Schwere der HES-Symptome gemessen anhand elektronischem Tagebuch zu HES-Daily Symptoms(DS)
 - patientenbewertetes Therapieansprechen – Response to Therapy Score (RTS)
 - patientenbewertete Symptomschwere – Subject-Rated Symptom Severity (SSR)
 - Aktivitätsbeeinträchtigung gemessen anhand der Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI Frage 6)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Klinisch manifestierte HES-Schübe ^a	Stärkste Fatigue (BFI Item 3)	Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore)	Schwere der HES-Symptome (HES-DS) ^b	Patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)	Patientenbewertete Symptomschwere (SSR)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
200622	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	nein ^d
a. definiert als eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung) basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht: eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage oder eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie b. die stärkste Ausprägung wurde für folgende Symptome jeweils mittels NRS erhoben: Muskel-/ Gelenkschmerzen, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Bauchschmerzen oder Blähungen, Atemsymptome, Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle, Hautsymptome c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 des Addendums d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES Daily Symptoms; NRS: numerische Rating-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RTS: Response to Therapy Score; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment												

Auswertungen zu den Endpunkten patientenbewertetes Therapieansprechen und patientenbewertete Symptomschwere nicht verwertbar

In der Studie 200622 wurden das Therapieansprechen und die Symptomschwere durch die Patientinnen und Patienten bewertet.

Für den Endpunkt patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS) haben die Patientinnen und Patienten in der Studie 200622 ab Woche 4 bis Woche 32 alle 4 Wochen jeweils das Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu Studienbeginn aus ihrer Sicht bewertet. Dabei standen den Patientinnen und Patienten 7 Antwortkategorien zur Verfügung, denen jeweils Werte von 1 bis 7 zugeordnet wurden (signifikante Verbesserung [1], moderate Verbesserung [2], leichte Verbesserung [3], keine Veränderung [4], leichte Verschlechterung [5], moderate Verschlechterung [6] und signifikante Verschlechterung [7]). In Modul 4 C des Dossiers legt der pU post hoc durchgeführte Responderanalysen zu einer Verbesserung um ≥ 1 Kategorie zu Woche 32 vor sowie Auswertungen zum Gesamtansprechen auf die Therapie zu Woche 32 mittels ordinaler logistischer Regressionsanalyse. In diese Regressionsanalyse gehen alle Kategorien zur Verbesserung, zu keiner Veränderung sowie zur Verschlechterung ein, wobei die Effektschätzung ausschließlich Aussagen zur Änderung von einer Antwortkategorie zur nächsten ermöglicht. Zudem legt der pU keine Informationen dazu vor, inwiefern Änderungen im Studienverlauf in der Analyse berücksichtigt werden. Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung sind in der vorliegenden Situation inhaltlich sinnvoll, liegen allerdings im Dossier nur für die durch den Arzt oder die Ärztin beurteilten Erhebungen vor. Für die Nutzenbewertung wären jedoch Auswertungen basierend auf der Einschätzung der Patientinnen und Patienten relevant. Für den Endpunkt patientenbewertetes Therapieansprechen liegen für die Nutzenbewertung damit keine verwertbaren Auswertungen vor.

Für den Endpunkt patientenbewertete Symptomschwere (SSR) haben die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Schwere ihrer HES-Symptome auf einer Skala von 0 bis 4 (keine [0], milde [1], mittelschwere [2], schwere [3] und sehr schwere [4] Symptome) bewertet. Anschließend bewerteten sie bis Woche 32 alle 4 Wochen ihre Symptome anhand dieser Skala. Gemäß Studienplanung wurden die Patientinnen und Patienten für die Analysen zu diesem Endpunkt anhand der Veränderung gegenüber Studienbeginn unterschiedlichen Kategorien zur Veränderung der Symptomatik zugeordnet: von -4 Punkte (Verbesserung um 4 Punkte) über 0 Punkte (keine Veränderung) bis +4 Punkte (Verschlechterung um 4 Punkte). Im Dossier legt der pU Auswertungen zur Veränderung der Symptomschwere mittels ordinaler logistischer Regressionsanalyse vor, die auf diesen Kategorien basieren. Dabei beschreibt der pU das Vorgehen analog zu der oben beschriebenen Regressionsanalyse zum Endpunkt patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS). Wie bereits oben für diesen Endpunkt beschrieben sind diese Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für den Endpunkt patientenbewertete Symptomschwere liegen für die Nutzenbewertung damit keine verwertbaren Auswertungen vor. Für die Schwere der einzelnen HES-Symptome liegen jedoch stetige Auswertungen vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Anmerkungen zu weiteren Endpunkten der Kategorie Morbidität

PROMIS

In der Studie 200622 wurden körperliche Funktion und Schlaf über das Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) erhoben. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. Prinzipiell besteht beim PROMIS-System für jede Domäne die Möglichkeit, benutzerdefinierte Kurzformen durch die Auswahl von Items aus der PROMIS-Itemdatenbank zu generieren.

In der Studie 200622 hat der pU zur Erhebung von körperlicher Funktion und Schlaf jeweils eine benutzerdefinierte Kurzform eingesetzt. Es liegen jedoch keine Informationen dazu vor, ob der pU eine Validierung der Auswahl der Items durchgeführt hat. Der pU verweist in der Beschreibung der Methodik zu diesen Endpunkten lediglich auf eine Publikation von Reeve aus 2007 [10], in der das Vorgehen bei der Validierung der Itemdatenbank von PROMIS methodisch beschrieben ist. In den Studienunterlagen liegen ebenfalls keine Informationen dazu vor, wie die Auswahl der Items aus der Itemdatenbank für die vom pU verwendeten Kurzformen erfolgte bzw. welche Version der Itemdatenbank für die Auswahl verwendet wurde. Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen diskrepante Angaben dazu vor, wie viele Items zur Erhebung der körperlichen Funktion in der Kurzform eingesetzt wurden (gemäß Studienprotokoll: 14 Items, gemäß statistischem Analyseplan: 12 Items). Aus den Angaben in Modul 4 C geht zudem hervor, dass das Scoring nicht entsprechend der Empfehlung von PROMIS erfolgte, da die Rohwerte nicht in T-Werte transformiert wurden. Aufgrund der beschriebenen Unklarheiten sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zu körperlicher Funktion und Schlaf über PROMIS für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Modifizierter MSAS-SF

Die Belastung durch die Symptomatik wurde in der Studie 200622 über eine modifizierte Form des Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF) Fragebogens erhoben, der ursprünglich von Chang et al [11] zur Erhebung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten in verschiedenen onkologischen Indikationen entwickelt wurde. Der pU gibt in Modul 4 C des Dossiers und in den Studienunterlagen zwar an, dass die modifizierte Version mittels qualitativer Interviews mit 26 Patientinnen und Patienten mit HES entwickelt wurde, legt jedoch keine Angaben dazu vor, welche Anpassungen auf dieser Basis vorgenommen wurden. Die in der Studie eingesetzte Version des Fragebogens umfasst 20 Items, für die jeweils die Häufigkeit des Auftretens der Symptome und das Ausmaß der Belastung durch die Symptome erfasst wurden. Im von Chang et al. entwickelten MSAS-SF sind insgesamt 32 Items zur Symptomatik enthalten, von denen für 28 nur das Ausmaß der Belastung durch die Symptome und für 4 Items nur die Häufigkeit des Auftretens bewertet wird.

Angaben zur Validierung der modifizierten Version des Fragebogens legt der pU nicht vor. Auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen lässt sich zudem nicht nachvollziehen, welche Items jeweils in die vorgelegten Auswertungen zum globalen Stressindex bzw. zu den

körperlichen oder den psychischen Symptomen eingehen und inwiefern die Häufigkeit des Auftretens der Symptome bzw. die Belastung durch die Symptome dabei berücksichtigt werden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum modifizierten MSAS-SF sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Klinisch manifestierte HES-Schübe ^a	Stärkste Fatigue (BFI Item 3)	Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore)	Schwere der HES-Symptome (HES-DS) ^b	Patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)	Patientenbewertete Symptomschwere (SSR)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
200622	N	N	N	H ^c	H ^d	N	– ^e	– ^e	H ^f	N	N	N	– ^g
a. definiert als eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung) basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht: eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage oder eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie b. die stärkste Ausprägung wurde für folgende Symptome jeweils mittels NRS erhoben: Muskel-/ Gelenkschmerzen, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Bauchschmerzen oder Blähungen, Atemsymptome, Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle, Hautsymptome c. unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten in den Behandlungsgruppen, die als Non-Responder ersetzt wurden (> 5 Prozentpunkte) d. hoher Anteil (> 10 %) als Non-Responder ersetzter fehlender Werte e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 des Addendums f. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen, damit hoher Anteil fehlender Werte am Ende des Auswertungszeitraums (> 20 %) g. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. BFI: Brief Fatigue Inventory; H: hoch; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES Daily Symptoms; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RTS: Response to Therapy Score; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment													

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte bis auf die der Endpunkte zu Fatigue und Aktivitätsbeeinträchtigung als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Fatigue, erhoben mittels BFI, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des unterschiedlichen Anteils an als Non-Responder ersetzter fehlender Werte (BFI Item 3) bzw. aufgrund des insgesamt hohen Anteils an als Non-Responder ersetzter fehlender Werte (BFI-Gesamtscore). Für die Ergebnisse des Endpunkts Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels WPAI Frage 6, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch einen sinkenden Rücklauf von Fragebögen und damit einen hohen Anteil (> 20 %) fehlender Werte am Ende des Auswertungszeitraums.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie 200622 eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere daraus, dass für den Teil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn weder OCS noch eine zytotoxische / immunsuppressive Therapie erhielten (26 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm), Angaben dazu fehlen, ob die HES-Therapie zu Studienbeginn der zugrundeliegenden Organbeteiligung entsprechend erfolgte. Zudem erhielt mit 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein geringer Anteil zu Studienbeginn keine HES-Therapie. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Studie 200622 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2).

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mepolizumab als Zusatzbehandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz (MD) eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu im Anhang 4G Berechnungen vor. Da nicht beschrieben ist, wie die Berechnung durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine SMD unter Verwendung der aus der Auswertung eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) geschätzten MD, dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall(KI) sowie der jeweiligen Stichprobengröße bestimmt.

Es ergaben sich abweichende Ergebnisse zur Berechnung des pU, die Abweichungen wurden jedoch als gering betrachtet. Daher werden für die Bewertung die Berechnungen des pU herangezogen.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
200622 (Woche 32)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	54	1 (2)	54	0 (0)	— ^a ; 0,528 ^b
Morbidität					
klinisch manifestierte HES-Schübe ^c	54	13 (24)	54	25 (46)	0,52 [0,28; 0,94]; 0,016 ^d
stärkste Fatigue (BFI Item 3) ^{e, f}	54	18 (33)	54	11 (20)	0,61 [0,30; 1,17]; 0,149 ^{g, h}
Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore) ^{f, i}	54	17 (31)	54	10 (19)	0,59 [0,28; 1,16]; 0,131 ^{g, h}
patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)			keine verwertbaren Daten		
patientenbewertete Symptomschwere (SSR)			keine verwertbaren Daten		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, j}	54	16 (39)	54	4 (7)	0,25 [0,07; 0,69]; 0,003 ^{g, h}
psychischer Summenscore (MCS) ^{f, k}	54	14 (26)	54	6 (11)	0,43 [0,13; 1,03]; 0,051 ^{g, h}
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	54	48 (89)	54	47 (87)	—
SUEs ^l	54	9 (17)	54	8 (15)	1,13 [0,45; 3,22]; 0,870 ^g
Abbruch wegen UEs	54	0 (0)	54	2 (4)	0,2 [0,01; 4,07]; 0,209 ^d

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar. b. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) c. Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch; in Modul 4 C findet sich die diskrepante Angabe: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch; Abweichend von der Angabe des pU in Modul 4 C des Dossiers geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in Modul 4 C Analysen zu Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch dargestellt sind. Die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Studienabbruch hat wegen der geringen Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten (n = 1 im Interventionsarm und n = 2 im Kontrollarm) insgesamt keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse. d. eigene Berechnung KI (asymptotisch); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet; p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32 f. fehlende Werte werden vom pU als Non-Responder ersetzt g. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik; p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]); h. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Standardtherapie vs. Mepolizumab + Standardtherapie i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte (entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 10) im BFI-Gesamtscore zu Woche 32 j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70); zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar l. ohne Todesfälle BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES-Daily Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RTS: Response to Therapy Score; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
200622 (Woche 32)							
Morbidity							
Schwere der HES-Symptome (HES-DS) ^c							
Muskel-/ Gelenkschmerzen	k. A.	3,86 (2,49)	-1,03 (0,27)	k. A.	3,08 (2,68)	-0,27 (0,27)	-0,76 [-1,52; 0,01]; 0,052
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	k. A.	2,65 (2,82)	-1,19 (0,24)	k. A.	1,98 (2,37)	-0,41 (0,25)	-0,78 [-1,47; -0,09]; 0,026 SMD: -0,46 [-0,86; -0,05]
Bauchschmerzen oder Blähungen	k. A.	3,12 (2,84)	-0,75 (0,24)	k. A.	2,63 (2,41)	-0,05 (0,25)	-0,70 [-1,39; 0,00]; 0,049 SMD: -0,40 [-0,81; 0,00]
Atemsymptome	k. A.	4,08 (3,22)	-1,73 (0,27)	k. A.	3,23 (2,80)	-0,82 (0,28)	-0,91 [-1,68; -0,13]; 0,022 SMD: -0,47 [-0,88; -0,07]
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	k. A.	3,51 (3,04)	-1,07 (0,27)	k. A.	2,90 (2,83)	-0,32 (0,28)	-0,75 [-1,53; 0,03]; 0,059
Hautsymptome	k. A.	2,94 (2,80)	-0,66 (0,28)	k. A.	3,37 (3,14)	-0,41 (0,28)	-0,25 [-1,04; 0,53]; 0,522
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) (%) ^d	k. A.	46,3 (30,49)	-20,20 (3,47)	k. A.	40,4 (28,61)	-3,61 (3,46)	-16,59 [-26,39; -6,80]; 0,001 SMD: -0,74 [-1,18; -0,29]
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden							
b. MMRM Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe; Effekt stellt den Unterschied der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 32 zwischen den Behandlungsgruppen dar.							
c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).							
d. prozentuale Beeinträchtigung; eine niedrigere Prozentzahl bedeutet eine geringere Aktivitätsbeeinträchtigung; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100)							

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
		Studien- beginn	zu Woche 32		Studien- beginn	zu Woche 32	
	MW (SD)	MW ^b (SE)	MW ^b (SE)	MW (SD)	MW ^b (SE)	MW ^b (SE)	
HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES Daily Symptoms; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinisch manifestierte HES-Schübe

Operationalisierung

In der Studie 200622 wurden HES-Schübe sowohl auf Basis von klinischen Manifestationen als auch symptomunabhängig in Folge von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung während der Behandlungsphase der Studie erfasst. Ein klinisch manifestierter Schub war dabei definiert als eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung) basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:

- eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage oder
- eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie.

Eine verblindete OCS-Behandlung nach einem prädefinierten Dosierungsschema war in der Studie bei einer Verdopplung des Bluteosinophilenwerts oder einer Erhöhung um

2500 Zellen/ μ l, jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn, vorgesehen, falls keine Therapieanpassung aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik innerhalb der letzten 2 Wochen erfolgte. Falls 2 oder mehr Zyklen einer solchen OCS-Behandlung innerhalb der Behandlungsphase der Studie verabreicht wurden, wurde dies als HES-Schub (symptomunabhängig) gewertet.

In Modul 4 C des Dossiers legt der pU verschiedene Auswertungen zu HES-Schüben vor. Zum einen legt er sowohl Ereigniszeitanalysen als auch Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schüben jeweils für alle HES-Schübe (klinisch manifestiert und symptomunabhängig) sowie für die klinisch manifestierten Schübe vor. Zum anderen legt er für alle HES-Schübe darüber hinaus auch Auswertungen zur jährlichen Schubrate vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 klinisch manifestiertem HES-Schub herangezogen, da diese Ereignisse mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergehen. Im Gegensatz dazu berücksichtigen die Auswertungen zu allen HES-Schüben darüber hinaus auch Ereignisse, die sich ausschließlich aus Veränderungen von Laborwerten ergeben. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub, die nach klinischer Manifestation oder einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung während der Studienbehandlung erfasst wurden, sowie Auswertungen zur adjustierten Jahresrate aller HES-Schübe sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet. Eine ergänzende Darstellung zu diesen Auswertungen findet sich in Tabelle 12 und Tabelle 13 in Anhang B.

Ergebnisse

Für den Endpunkt klinisch manifestierte HES-Schübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Der Effekt ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt klinisch manifestierte HES-Schübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (erhoben mittels BFI)

Für die stärkste Fatigue, erhoben mittels BFI Item 3, und die Intensität der Fatigue / Beeinträchtigung durch Fatigue, erhoben mittels BFI-Gesamtscore, zeigt sich auf Basis der vom pU vorgelegten Responderanalysen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere der HES-Symptome (HES-DS)

Operationalisierung

In der Studie 200622 wurde die Schwere der Symptomatik für verschiedene Organsysteme über ein elektronisches Tagebuch (HES-DS) erhoben. Dabei wurde jeweils die stärkste Ausprägung in den letzten 24 Stunden für folgende Symptome täglich durch die Patientinnen und Patienten eingeschätzt: Muskel- / Gelenkschmerzen, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Bauchschmerzen oder Blähungen, Atemsymptome, Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle, Hautsymptome. Die stärkste Ausprägung wurde dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 (mit 0 für „kein Symptom“ und 10 für „so schlimm wie möglich“) angegeben. Außerdem konnten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 3 Symptome angeben, die sie am meisten belasten.

Zu der mittels HES-DS erhobenen Schwere der HES-Symptome waren gemäß Studienplanung verschiedene Auswertungen vorgesehen. Zum einen war geplant, die Änderung der Symptomschwere für jedes einzelne Symptom zu Woche 32 gegenüber Studienbeginn auszuwerten. Zum anderen war diese Auswertung zur Änderung zu Woche 32 auch für die am stärksten belastenden Symptome geplant. In Modul 4 C des Dossiers legt der pU sowohl stetige Auswertungen als auch Responderanalysen vor, für die er jeweils angibt, dass sie sich auf die am stärksten belastenden Symptome beziehen. Aus dem Abgleich mit den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass sich die Responderanalysen auf die am stärksten belastenden Symptome beziehen, während sich die stetigen Auswertungen auf die stärkste Ausprägung der einzelnen Symptome beziehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die stetigen Auswertungen zu den einzelnen Symptomen herangezogen. Die Responderanalysen zu den am stärksten belastenden Symptomen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da durch die Auswahl von bis zu 3 am stärksten belastenden Symptomen zu Studienbeginn nicht alle Patientinnen und Patienten für alle Symptome in den Analysen berücksichtigt werden. In die stetigen Auswertungen zu den einzelnen Symptomen gehen dagegen die Erhebungen aller Patientinnen und Patienten ein, unabhängig davon, ob sie das Symptom zu Studienbeginn als belastendstes Symptom angegeben haben.

Ergebnisse

Muskel-/ Gelenkschmerzen; Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle; Hautsymptome

Für die genannten Endpunkte der Symptomatik zeigt sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schüttelfrost oder Schweißausbrüche; Bauchschmerzen oder Blähungen; Atemsymptome

Für die genannten Endpunkte der Symptomatik zeigt sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)

Für den Endpunkt patientenberichtetes Therapieansprechen liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenbewertete Symptomschwere (SSR)

Für den Endpunkt patientenbewertete Symptomschwere liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels Frage 6 des WPAI, zeigt sich in den vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Operationalisierung

Der pU legt in Modul 4 C des Dossiers für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 neben stetigen Auswertungen Responderanalysen zur Verbesserung sowohl zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite, was einer Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte (PCS) bzw. $\geq 9,6$ Punkte (MCS) entspricht, wie auch zur Verbesserung um eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 5 Punkten vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 32 herangezogen. Eine ergänzende Darstellung der Analysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 32 findet sich in Tabelle 12 in Anhang B.

Ergebnisse

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse zur Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse zur Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (2 bis < 18 Jahre / 18 bis 64 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind nicht verwertbar. Dies hat folgende Gründe:

Für die Fatigue, erhoben mittels BFI, ist anhand der Angaben des pU davon auszugehen, dass die Subgruppenanalysen auf den stetigen Auswertungen beruhen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden allerdings Responderanalysen zu einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (entspricht $\geq 1,5$ Punkten) herangezogen (siehe Abschnitt 2.2.3).

Für die Schwere der HES-Symptome, erhoben mittels HES-DS, führt der pU keine Subgruppenanalysen zu den Erhebungen der stärksten Ausprägung der einzelnen Symptome durch. Der pU legt lediglich Subgruppenanalysen zu den im Rahmen der HES-DS-Erhebung von den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn als am stärksten belastend angegebenen

Symptome vor. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.2.3).

Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, legt der pU für den körperlichen und den psychischen Summscore ausschließlich für die Responderanalysen zur Verbesserung um eine MID von ≥ 5 Punkten vor. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant (siehe Abschnitt 2.2.3). Subgruppenanalysen zu den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Responderanalysen zu 15 % der Skalenspannweite ($\geq 9,4$ Punkte für den PCS bzw. $\geq 9,6$ Punkte für den MCS) legt der pU nicht vor.

Weiterhin geht aus der Darstellung des pU in Modul 4 C des Dossiers nicht hervor, welche Methodik insgesamt zur Berechnung der Subgruppenergebnisse und zur Durchführung der Interaktionstestung verwendet wurde.

Zudem gibt der pU für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht an, auf welchem Effektmaß die Interaktionstestungen basieren. Es ist zu vermuten, dass das Odds Ratio (OR) zur Durchführung der Interaktionstestungen verwendet wurde. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Für die Einschätzung zur Schwere der einzelnen HES-Symptome, erhoben mittels HES-DS, sowie des Endpunkts Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels WPAI (Frage 6), wird jeweils auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Die Mittelwerte lagen für diese Endpunkte sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf jeweils in einem niedrigen bis mittleren Bereich, wobei niedrige Werte einer besseren Symptomatik bzw. geringeren Beeinträchtigung

entsprechen. Die Endpunkte werden in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Der Endpunkt klinisch manifestierte HES-Schübe wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, weil keine ausreichenden Informationen vorliegen, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	2 % vs. 0 % RR: – p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
klinisch manifestierte HES-Schübe	24 % vs. 46 % RR: 0,52 [0,28; 0,94]; p = 0,016	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Fatigue (BFI Item 3) Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	33 % vs. 20 % RR: 0,61 [0,30; 1,17]; p = 0,149	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (BFI Gesamtscore) Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	31 % vs. 19 % RR: 0,59 [0,28; 1,16]; p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenbewertete Symptomschwere (SSR)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HES-Symptome (HES- DS)		
Muskel-/ Gelenkschmerzen	MW: –1,03 vs. –0,27 MD: –0,76 [–1,52; 0,01]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	MW: –1,19 vs. –0,41 MD: –0,78 [–1,47; –0,09]; p = 0,026 SMD: –0,46 [–0,86; –0,05] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bauchschmerzen oder Blähungen	MW: –0,75 vs. –0,05 MD: –0,70 [–1,39; 0,00]; p = 0,049 SMD: –0,40 [–0,81; 0,00] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Atemsymptome	MW: –1,73 vs. –0,82 MD: –0,91 [–1,68; –0,13]; p = 0,022 SMD: –0,47 [–0,88; –0,07] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	MW: -1,07 vs. -0,32 MD: -0,75 [-1,53; 0,03]; p = 0,059	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptome	MW: -0,66 vs. -0,41 MD: -0,25 [-1,04; 0,53]; p = 0,522	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	MW: -20,20 vs. -3,61 MD: 16,59 [-26,39; -6,80]; p = 0,001 SMD: -0,74 [-1,18; -0,29] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS)		
Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte	39 % vs. 7 % RR: 0,25 [0,07; 0,69]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
SF-36v2, psychischer Summenscore (MCS)		
Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte	26 % vs. 11 % RR: 0,43 [0,13; 1,03]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	17 % vs. 15 % RR: 1,13 [0,45; 3,22]; p = 0,870	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 2 % RR: 0,2 [0,01; 4,07]; p = 0,209	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und des Skalenniveaus der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.		

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES Daily Symptoms; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI _u : untere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; RTS: Response to Therapy Score; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SSR: Subject-Rated Symptom Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) – Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS) – Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Short Form-36 Health Survey Version 2; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Mepolizumab sowohl in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

2.4 Zusammenfassung

Durch die Bewertung der Studie 200622 ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Mepolizumab aus der Dossierbewertung A21-152 [1] für die Fragestellung. Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Mepolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-152 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: 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}	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. 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. 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-PDGFRα: FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/758/#dossier>.
3. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1301: Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/758/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. 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.
5. 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>.
6. 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.
7. GlaxoSmithKline. Synopsis for study 200622 (AMICE_2019). 2020.
8. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 146(6): 1397-1405.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mepolizumab (D-748); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-758/2022-04-11_Wortprotokoll_Mepolizumab_D-748.pdf.

10. Reeve BB, Hays RD, Bjorner JB et al. Psychometric evaluation and calibration of health-related quality of life item banks: plans for the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med Care* 2007; 45(5 Suppl 1): S22-31.

<https://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000250483.85507.04>.

11. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M et al. The memorial symptom assessment scale short form (MSAS-SF). *Cancer* 2000; 89(5): 1162-1171. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20000901\)89:5<1162::aid-cnrc26>3.0.co;2-y](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20000901)89:5<1162::aid-cnrc26>3.0.co;2-y).

12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + Standardtherapie N = 54	Placebo + Standardtherapie N = 54
200622		
Gesamtrate UEs	48 (89)	47 (87)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (69)	28 (52)
Bronchitis	8 (15)	10 (19)
Nasopharyngitis	7 (13)	7 (13)
Rhinitis	5 (9)	6 (11)
Infektion der oberen Atemwege	8 (15)	2 (4)
Gastrointestinale Störungen	17 (31)	16 (30)
Durchfall	5 (9)	7 (13)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (33)	15 (28)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (33)	14 (26)
Schmerzen in den Extremitäten	6 (11)	2 (4)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinum	13 (24)	19 (35)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (31)	13 (24)
Kopfschmerzen	7 (13)	7 (13)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (24)	16 (30)
Pruritus	4 (7)	7 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (17)	4 (7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (11)	3 (6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + Standardtherapie N = 54	Placebo + Standardtherapie N = 54
Studie 200622		
Gesamtrate SUEs^a	9 (17)	8 (15)
a. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung (Darstellung aller Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.). MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + Standardtherapie N = 54	Placebo + Standardtherapie N = 54
Studie 200622		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	0 (0)	2 (4)
T-Zell Lymphom	0 (0)	1 (2)
Bösartige Neubildung an der Lunge	0 (0)	1 (2) ^b
a. MedDRA-Version 22.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen b. Das Ereignis ist schon vor Therapiebeginn aufgetreten, führte aber nach Therapiebeginn zum Abbruch. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
200622 (Woche 32)					
Morbidität					
alle HES-Schübe ^a	54	15 (28)	54	30 (56)	0,50 [0,28; 0,85]; 0,004 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{c,d}	54	23 (43)	54	20 (37)	0,87 [0,52; 1,43]; 0,603 ^e
psychischer Summenscore (MCS) ^{c,d}	54	25 (46)	54	17 (31)	0,68 [0,38; 1,11]; 0,126 ^e
a. Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch; es wurden Schübe sowohl aufgrund klinischer Manifestation als auch in Folge von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung erfasst. In Modul 4 C findet sich die diskrepante Angabe: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch; Abweichend von der Angabe des pU in Modul 4 C des Dossiers geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in Modul 4 C Analysen zu Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder vorzeitigem Studienabbruch dargestellt sind Die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Studienabbruch hat wegen der geringen Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten (n = 1 im Interventionsarm und n = 2 im Kontrollarm) insgesamt keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse. b. eigene Berechnung KI (asymptotisch); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet; p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des PCS bzw. MCS-Scores um ≥ 5 Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 bzw. 6 und einem Maximum von ca. 70) d. fehlende Werte werden vom pU als Non-Responder ersetzt e. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik; p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]); Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Standardtherapie vs. Mepolizumab + Standardtherapie HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES Daily Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Mepolizumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie
	N	Anzahl Ereignisse (Jahresrate [95 %-KI] ^{a, b})	N	Anzahl Ereignisse (Jahresrate [95 %-KI] ^{a, b})	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
200622					
Morbidität					
alle HES-Schübe ^c	54	17 (0,50 [k. A.])	54	48 (1,46 [k. A.])	0,34 [0,19; 0,63]; < 0,001
a. Adjustierte durchschnittliche Jahresrate b. Negatives binomiales verallgemeinertes lineares Modell mit OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und beobachtete Zeit (Offset-Variable) c. Es wurden Schübe sowohl aufgrund klinischer Manifestation als auch in Folge von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung erfasst. HES: hypereosinophiles Syndrom; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;					