

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles
Syndrom)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Mepolizumab

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-152) und dem Addendum (A22-45) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten klinisch manifestierte HES-Schübe und Aktivitätsbeeinträchtigung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im körperlichen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

RCT-Studie 200622: Mepolizumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie), 32 Wochen

Mortalität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	54	1 (2)	54	0 (0)	– ^a ; 0,528 ^b

Morbidität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
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 /	54	17 (31)	54	10 (19)	0,59 [0,28; 1,16]; 0,131 ^{g, h}

Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Gesamtscore) ^{f, i}					
patientenbewertetes Therapieansprechen (RTS)	keine verwertbaren Daten				
patientenbewertete Symptomschwere (SSR)	keine verwertbaren Daten				

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] ^k ; p-Wert
	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	
	N ^j = k. A.		N ^j = k. A.		
Schwere der HES-Symptome (HES-DS) ^l					
Muskel-/ Gelenkschmerzen	3,86 (2,49)	-1,03 (0,27)	3,08 (2,68)	-0,27 (0,27)	-0,76 [-1,52; 0,01]; 0,052
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	2,65 (2,82)	-1,19 (0,24)	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	3,12 (2,84)	-0,75 (0,24)	2,63 (2,41)	-0,05 (0,25)	-0,70 [-1,39; 0,00]; 0,049 SMD: -0,40 [-0,81; 0,00]
Atemsymptome	4,08 (3,22)	-1,73 (0,27)	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	3,51 (3,04)	-1,07 (0,27)	2,90 (2,83)	-0,32 (0,28)	-0,75 [-1,53; 0,03]; 0,059

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^k (SE)	MD [95 %-KI] ^k ; p-Wert
	N ^j = k. A.		N ^j = k. A.		
Hautsymptome	2,94 (2,80)	-0,66 (0,28)	3,37 (3,14)	-0,41 (0,28)	-0,25 [-1,04; 0,53]; 0,522
Aktivitätsbeeinträchtigung					
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) (%) ^m	46,3 (30,49)	-20,20 (3,47)	40,4 (28,61)	-3,61 (3,46)	-16,59 [-26,39; -6,80]; 0,001 SMD: -0,74 [-1,18; -0,29]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, n}	54	16 (39)	54	4 (7)	0,25 [0,07; 0,69]; 0,003 ^{g, h}
psychischer Summenscore (MCS) ^{f, o}	54	14 (26)	54	6 (11)	0,43 [0,13; 1,03]; 0,051 ^{g, h}

Nebenwirkungen

Studie 200622 Endpunkt	Mepolizumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	54	48 (89)	54	47 (87)	-
SUEs ^p	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

- a. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar.
- b. p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- 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. KI (asymptotisch) Berechnung des IQWiG; 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: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- 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: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- 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. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden
- k. 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.
- l. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).
- m. prozentuale Beeinträchtigung; eine niedrigere Prozentzahl bedeutet eine geringere Aktivitätsbeeinträchtigung; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- n. 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.
- o. 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.
- p. ohne Todesfälle

BFI: Brief Fatigue Inventory; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-DS: HES-Daily Symptoms;
 KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; 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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SSR: Subject-Rated Symptom Severity;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache

ca. 100 bis 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie mit hypereosinophilem Syndrom erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich 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.

Patienten, die FIP1L1-PDGFR α -Kinase-positiv waren, waren von der Studie ausgeschlossen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	48 491,56 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken