



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab

Vom 21. Juli 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juli 2016 (BAnz AT 03.08.2016 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mepolizumab wie folgt ergänzt:**

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse*

Mepolizumab

Beschluss vom: 21. Juli 2016

In Kraft getreten am: 21. Juli 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Dezember 2015):

„Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Corticosteroidtherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse der Studie SIRIUS („ITT-ZVT-Population“)

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Mepolizumab			Kontrollgruppe Placebo			Intervention vs. Kontrolle
Mortalität							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt-mortalität	67	0 (0)		65	1 (2)		0,32 [0,01; 7,80] ^a ; 0,366 ^b
Morbidität							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Klinisch signifikante Exazerbationen ^c	67	28 (42) jährliche Exazerbationsrate: 1,41		65	45 (69) jährliche Exazerbationsrate: 2,14		0,6 [0,44; 0,84] ^a ; 0,002 ^b Rate Ratio: 0,66 [0,45; 0,96]; 0,030 ^d
OCS- Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag ^e	67	37 (55)		65	21 (32)		1,71 [1,13; 2,58]; 0,008
OCS- Reduktion auf 0 mg/Tag ^e	67	10 (15)		65	5 (8)		1,94 [0,70; 5,37]; 0,191
Endpunkt	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^g (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^g (SE)	MD ^g [95 %-KI]; p-Wert
Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfall- medikation ^h	67	0,7 (0,99)	0,3 (0,08)	65	0,5 (0,73)	0,3 (0,08)	0,0 [-0,2; 0,3]; 0,737
Asthma Symptom- score ⁱ	67	1,9 (1,40)	1,5 (0,12)	65	1,9 (1,35)	1,8 (0,12)	-0,3 [-0,6; 0,1]; 0,119
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
SGRQ- Responder ^j	67	38 (57)		65	27 (42)		1,37 [0,96; 1,95]; 0,081
Nebenwirkungen							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
UE		keine verwertbaren Daten ^k					

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Mepolizumab		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
(ergänzend dargestellt)					
SUE	keine verwertbaren Daten ^k				
Abbruch wegen UE	67	2 (3)	65	2 (3)	0,97 [0,14; 6,68]; 0,975
<p>a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch. b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres & Mato, 1994). c: Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas (Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und/oder erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation und/oder vermehrtes nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen, für die Notfallmedikation benötigt wird und/oder Verschlechterung der Asthma-Symptomatik), welche eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (oral oder parenteral, mindestens Verdopplung der Dosis der OCS-Erhaltungstherapie für mindestens 3 Tage und maximal 7 Tage [Verlängerung der Exazerbationsbehandlung bei Andauern der Exazerbation möglich]), und/oder einen Krankenhausaufenthalt und /oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. d: GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (< 5 Jahre ≥ 5 Jahre), Region, OCS Dosis zum Studienanfang und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. e: in Woche 20 bis 24. f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. g: MMRM-Auswertung mit den Kovariablen: Studienanfang, Region, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (< 5 Jahre ≥ 5 Jahre), OCS Dosis zum Studienanfang, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Studienanfang und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe für den Studienzeitraum Woche 21 bis 24. h: Durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma-Symptomen, die Notfallmedikation erfordern pro Studientag – gemessen zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 21 bis 24. i: Der Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0 bis 5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma-Symptomen innerhalb der letzten 24 Stunden (von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert). Je höher der Score desto größer ist die Beeinträchtigung. j: Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Scores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung) zum Studienende im Vergleich zum Studienbeginn definiert. k: Daten nicht verwertbar, weil eine Verschlechterung der Asthma-Symptomatik als UE dokumentiert wurde.</p> <p>FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität; GLM: Generalisierte Lineare Modelle; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; OCS: orale Corticosteroide; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

ca. 16.000 bis 100.000 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. Juni 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Mepolizumab	23.527,70 €
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide¹ (ICS, mittel- bis hochdosierte)²</i>	
Budesonid	74,72 - 149,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika¹ (LABA)</i>	
Formoterol	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosierte)³</i>	
Fluticason/Vilanterol	403,20 - 527,18 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide¹ (ICS, mittel- bis hochdosierte)²</i>	
Budesonid	74,72 - 149,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika¹ (LABA)</i>	
Formoterol	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosierte)³</i>	
Fluticason/Vilanterol	403,20 - 527,18 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich

¹ Beispielhaft ist der kostengünstigste Vertreter dargestellt (eventuelle Spannen ergeben sich aus Dosierungsspannen).

² Die Kosten von Budesonid sind als Spanne für die Behandlung bei mittelschwerem bis schwerem Asthma dargestellt (Dosierung: 400 bis 800 µg).

³ Die Kosten von Fluticason/Vilanterol sind als Spanne für eine mittlere Erhaltungsdosis von 92/22 µg (mittelschweres Asthma) bzw. 184/22 µg (schweres Asthma) pro Tag dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>	
Omalizumab ⁴	3.222,83 - 47.476,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Juli 2016 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. August 2019 befristet.**

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

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁴ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.