

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 – Benralizumab

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 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 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

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

Benralizumab

Beschluss vom: 2. August 2018

In Kraft getreten am: 2. August 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide (OCS)^a oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^a oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{a,b} oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit Mepolizumab bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können

^a Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

^b Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind:

Ergebnisse der Studie ZONDA¹:

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Benralizumab		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Endpunkt	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
Gesamt-mortalität ^a	73	2 (2,7)	75	0 (0)	5,14 [0,25; 105,17]; 0,288 ^b
Morbidität					
Endpunkt	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag ^{c, d}	73	22 (30,1)	75	8 (10,7)	2,83 [1,34; 5,94]; 0,006 ^{b, e}
OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag ^c	73	43 (58,9)	75	25 (33,3)	1,77 [1,22; 2,57]; 0,003 ^{b, e}
Asthma-Exazerbationen ^f	73	17 (23,3) <i>jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]^g: 0,54 [0,33; 0,87]</i>	75	39 (52,0) <i>jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]^g: 1,80 [1,32; 2,46]</i>	0,45 [0,28; 0,72]; <0,001 ^{b, e} <i>Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert^g: 0,30 [0,17; 0,53]; <0,001</i>
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-6 ≤ 0,75) ^{h, i, j}	73	24 (32,9)	75	9 (12,0)	2,74 [1,37; 5,49]; 0,004 ^b

¹ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studie; der zweite Interventionsarm mit Benralizumab 30 mg alle 4 Wochen (N = 72) wurde entsprechend nicht berücksichtigt.

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Benralizumab		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75) ^{h, j}	73	22 (30,1)	75	8 (10,7)	2,83 [1,34; 5,94]; 0,006 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
AQLQ(S)+12 Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte ⁿ	73	44 (60,3)	75	39 (52,0)	1,16 [0,87; 1,54]; 0,312 ^{b, e}
Nebenwirkungen					
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE	73	55 (75,3)	75	62 (82,7)	0,91 [0,77; 1,08]; 0,277 ^b
SUE	73	7 (9,6)	75	14 (18,7)	0,51 [0,22; 1,20]; 0,124 ^b
Abbruch wegen UE	73	3 (4,1)	75	2 (2,7)	1,54 [0,27; 8,96]; 0,630 ^b
<p>a: gemäß Studienunterlagen bezeichnet als UE, die zum Tod führten.</p> <p>b: RR, KI und p-Werte beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: zum Behandlungsende (Woche 28), bei Erhaltung der Asthmakontrolle nach per Studienprotokoll definierten Kriterien.</p> <p>d: Eine Reduktion auf 0 mg/Tag war für Patienten, die zum Studienbeginn eine OCS-Dosis > 12,5 mg/Tag verwendet haben nicht möglich (31 Patienten im Benralizumab-Arm und 33 im Kontrollarm).</p> <p>e: Die vom pharmazeutischen Unternehmer in den Zusatzanalysen und Modul 4 dargestellten relativen Risiken waren nicht adjustiert. Im statistischen Analyseplan waren für die ursprünglichen Auswertungen (logistische Regression bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test vermutlich zum Odds Ratio) Adjustierungen festgelegt. Ein unterschiedliches Vorgehen bezüglich der Adjustierung für unterschiedliche Effektmaße ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>f: Asthma-Exazerbationen waren definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche zu OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme, die eine Behandlung mit OCS erfordert, oder Hospitalisierung auf Grund von Asthma führte. Davon hatte 1 (1,4 %) Patient im Benralizumab-Arm und 9 (12,0 %) Patienten im Kontrollarm Asthma-Exazerbationen, die nur zu Besuch der Notaufnahme oder einer Hospitalisierung führten.</p> <p>g: Raten, Ratenverhältnisse, KI und p-Wert bestimmt durch ein negativ-binomial-Modell mit Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten als Kovariaten, mit dem Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als Offsetvariable. Die mittleren jährlichen Raten und das Ratenverhältnis zum Endpunkt Asthma-Exazerbationen zeigen kleine, unerklärliche Diskrepanzen zwischen Studienbericht und Modul 4, trotz gleicher Angaben zu Modell und Adjustierungsfaktoren.</p> <p>h: zum Behandlungsende (Woche 28); Patienten mit fehlenden oder nicht berechenbaren Fragebogen-Scores zum Behandlungsende wurden als Non-Responder gewertet: 10,1 % beim ACQ und 8,8 % der Patienten beim AQLQ; Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen < 5 %.</p> <p>i: der ACQ-6 enthält zusätzlich zu den Fragen zur Symptomatik des ACQ-5 eine Frage zur Anwendung von SABA als Notfallmedikation.</p> <p>j: Beim ACQ-6 erfüllten zu Studienbeginn bereits 10 Patienten im Benralizumab-Arm (13,7 %) das Kriterium für gut kontrolliertes Asthma (0 % im Placeboarm). Die Auswirkung auf die Ergebnisinterpretation ist unklar. Für den ACQ-5 sind die Zahlen für Patienten mit gut kontrolliertem Asthma zu Studienbeginn nicht bekannt.</p> <p>ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ(S)+12 = Asthma Quality of Life Questionnaire (S) (ab 12 Jahren),</p>					

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Benralizumab	Kontrollgruppe Placebo	Intervention vs. Kontrolle
modifizierte und validierte Version des AQLQ; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; OCS = orales Corticosteroid; RR = relatives Risiko; SABA = kurzwirksame Beta-Agonisten; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus			

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

ca. 6.800 - 80.000 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 Fasentra® (Wirkstoff: Benralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Benralizumab	21.113,04 €
ICS + LABA	
<i>Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,16 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 € – 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Vilanterol	508,36 €

² Beispielhaft ist der kostengünstigste Vertreter dargestellt (eventuelle Spannen ergeben sich aus Dosierungsspannen).

³ Die Kosten von Formoterol sind als Spanne für die Behandlung bei mittelschwerem bis schwerem Asthma dargestellt (12 – 48 µg).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<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 Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,16 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 € – 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Vilanterol	508,36 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>	
Omalizumab ⁴	3.278,60 € – 48.321,10 €
<i>Anti-IL-5-Antikörper</i>	
Mepolizumab	17.049,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken