



# 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.“

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

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

| Endpunkt-kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Interventionsgruppe<br>Mepolizumab    |       | Kontrollgruppe<br>Placebo |       | Intervention<br>vs.<br>Kontrolle |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------|-------|----------------------------------|
| (ergänzend dargestellt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |       |                           |       |                                  |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | keine verwertbaren Daten <sup>k</sup> |       |                           |       |                                  |
| Abbruch wegen UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 67                                    | 2 (3) | 65                        | 2 (3) | 0,97 [0,14; 6,68];<br>0,975      |
| <p>a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch.</p> <p>b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres &amp; Mato, 1994).</p> <p>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.</p> <p>d: GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (&lt; 5 Jahre ≥ 5 Jahre), Region, OCS Dosis zum Studienanfang und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.</p> <p>e: in Woche 20 bis 24.</p> <p>f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g: MMRM-Auswertung mit den Kovariablen: Studienanfang, Region, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (&lt; 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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](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 Corticosteroide<sup>1</sup> (ICS, mittel- bis hochdosierte)<sup>2</sup></i> |                                      |
| Budesonid                                                                                 | 74,72 - 149,43 €                     |
| <i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>1</sup> (LABA)</i>                            |                                      |
| Formoterol                                                                                | 308,83 - 617,66 €                    |
| <i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosierte)<sup>3</sup></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 Corticosteroide<sup>1</sup> (ICS, mittel- bis hochdosierte)<sup>2</sup></i> |                                      |
| Budesonid                                                                                 | 74,72 - 149,43 €                     |
| <i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>1</sup> (LABA)</i>                            |                                      |
| Formoterol                                                                                | 308,83 - 617,66 €                    |
| <i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosierte)<sup>3</sup></i>                 |                                      |
| Fluticason/Vilanterol                                                                     | 403,20 - 527,18 €                    |
| <i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>                                                        |                                      |
| Prednison                                                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednisolon                                                                               | Patientenindividuell unterschiedlich |

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

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

<sup>3</sup> 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 <sup>4</sup>                     | 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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