



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 – Reslizumab

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 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 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

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

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

Reslizumab

Beschluss vom: 6. Juli 2017

In Kraft getreten am: 6. Juli 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. August 2016):

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* *oder*
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* *oder*
- ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden*

*Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Ergebnisse der relevanten Studienpopulation¹ der Studien 3082 und 3083:

Endpunkt-kategorie Endpunkt <i>Studie</i>	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle		
Mortalität							
Gesamt-mortalität	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>		
3082	80	0 (0)	76	0 (0)	n.b.		
3083	59	0 (0)	69	0 (0)	n.b.		
Gesamt					n.b.		
Morbidität							
Klinisch signifikante Exazerbationen (CAE) ^a							
	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>		
3082	80	19 (24)	76	26 (34)	0,69 [0,42; 1,15]; 0,154		
3083	59	10 (17)	69	16 (23)	0,73 [0,36; 1,49]; 0,387		
Gesamt					0,71 [0,47; 1,06]; 0,096		
	<i>Mittlere Rate^b [95 %-KI]</i>		<i>Mittlere Rate^b [95 %-KI]</i>		<i>Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert</i>		
3082	0,30 [0,16; 0,55]		0,53 [0,30; 0,92]		0,57 [0,30; 1,07]; 0,079		
3083	0,24 [0,06; 0,87]		0,38 [0,12; 1,25]		0,61 [0,25; 1,53]; 0,295		
Gesamt					0,58 [0,35; 0,97]; 0,038		
ASU^f							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	<i>N^e</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung Studienende MW (SD)</i>	<i>N^e</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung Studienende MW (SD)</i>	<i>LS-MD [95 %-KI]; p-Wert</i>
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,24)	74	0,55 (0,21)	0,16 (0,22)	0,09 [0,03; 0,16]; 0,005

¹ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie			Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie			Intervention vs. Kontrolle
3083	59	0,59 (0,22)	0,25 (0,25)	67	0,64 (0,21)	0,14 (0,25)	0,08 [0,02; 0,14]; 0,012
Gesamt	0,08 [0,04; 0,13]; <0,001 Hedges`g ^h : 0,45 [0,21; 0,69]						
Analyse über 52 Wochen ⁱ	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,02)	74	0,55 (0,21)	0,15 (0,02)	0,09 [0,04; 0,13]; <0,001
3083	59	0,59 (0,22)	0,18 (0,03) ^f	67	0,64 (0,21)	0,11 (0,03)	0,07 [0,02; 0,11]; 0,004
Gesamt	0,08 [0,04; 0,11]; <0,001 Hedges`g ^h : 0,59 [0,35; 0,83]						
ACQ-5 ^k							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,35 (1,36)	75	2,90 (0,98)	-0,94 (1,10)	-0,46 [-0,83; -0,08]; 0,019
3083	59	2,71 (1,10)	-1,39 (1,35)	68	2,51 (0,99)	-0,83 (1,35)	-0,41 [-0,79; -0,02]; 0,038
Gesamt	-0,43 [-0,70; -0,16]; 0,002 Hedges`g ^l : -0,38 [-0,61; -0,14]						
Analyse über 52 Wochen ⁱ	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,30 (0,13)	75	2,90 (0,98)	-0,93 (0,13)	-0,37 [-0,65; -0,08]; 0,012
3083	59	2,71 (1,10)	-1,02 (0,2)	68	2,51 (0,99)	-0,78 (0,20) ^f	-0,24 [-0,53; 0,05]; 0,101
Gesamt	-0,31 [-0,51; -0,10]; 0,003 Hedges`g ^l : -0,35 [-0,59; -0,12]						

Endpunkt-kategorie Endpunkt <i>Studie</i>	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>AQLQ-Responder^f</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
3082	76	54 (71)	71	44 (62)	1,15 [0,91; 1,45]; 0,248
3083	55	43 (78)	65	37 (57)	1,37 [1,07; 1,77]; 0,014
Gesamt	1,25 [1,04; 1,49]; 0,015				
Nebenwirkungen					
<i>Endpunkt</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
UE (ergänzend dargestellt) ^d					
3082	80	64 (80)	76	67 (88)	–
3083	59	44 (75)	69	54 (78)	–
SUE ^d					
3082	80	5 (6)	76	12 (16)	0,40 [0,15; 1,07]; 0,068
3083	59	6 (10)	69	7 (10)	1,00 [0,36; 2,82]; 0,996
Gesamt	0,62 [0,25; 1,55]; 0,309				
Abbruch wegen UE ^d					
3082	80	2 (3)	76	4 (5)	0,48 [0,09; 2,52]; 0,382
3083	59	3 (5)	69	3 (4)	1,17 [0,25; 5,58]; 0,844
Gesamt	0,77 [0,25; 2,40]; 0,650				
<p>a. Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme, Hospitalisierung.</p> <p>b. Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.</p> <p>c. Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende.</p> <p>d. Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ohne Asthmaverschlechterung.</p> <p>e. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>f. Der ASUI beinhaltet elf Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto</p>					

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie	Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie	Intervention vs. Kontrolle
<p>schwerer sind die Asthmasymptome.</p> <p>g. Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung.</p> <p>h. Berechnung des IQWiG.</p> <p>j. MMRM-Auswertung mit den fixen Effekten für Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographischer Region, Visite, der Interaktion von Behandlung und Visite sowie den Kovariaten Wert zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt.</p> <p>k. Der ACQ-5 umfasst fünf Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle.</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASU: Asthma Symptom Utility Index; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS = least squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

Ergebnisse zur OCS-Anwendung in den Studien 3082 und 3083:

Studie	3082		3083	
	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 80	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 76	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 59	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 69
OCS-Anwendung zu Studienbeginn^a				
n (%)	13 (16)	26 (34)	10 (17)	8 (12)
Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	33 (41,3)	29 (38,2)	18 (30,5)	28 (40,6)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	25,9 (66,7)	26,7 (28,0)	11,1 (7,3)	56,1 (120,3)
Median [Min; Max]	10,0 [3,0; 392,0]	12,0 [2,0; 117,0]	10,0 [1,0; 30,0]	12,0 [3,0; 431,0]
Betamethason Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	1,5 (k. A.)	— ^b	— ^b	— ^b
Median [Min; Max]	1,5 [1,5; 1,5]	— ^b	— ^b	— ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	16,0 (6,8)	27,1 (5,9)	18,7 (4,6)	19,9 (7,9)
Median [Min; Max]	16,0 [11,2; 20,8]	29,2 [18,4; 32,0]	16,0 [16,0; 24,0]	22,2 [8,5; 32,0]

Studie	3082		3083	
Anwendung Kategorie	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 80	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 76	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 59	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 69
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	30,8 (10,3)	32,6 (8,1)	28,5 (18,5)	27,5 (9,7)
Median [Min; Max]	30,0 [6,3; 50,0]	34,9 [12,2; 45,0]	23,3 [5,0; 70,0]	30,0 [5,0; 50,0]
Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	5 (6,3)	14 (18,4)	2 (3,4)	5 (7,2)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	124,8 (117,7)	227,3 (121,6)	252,5 (16,3)	170,0 (154,4)
Median [Min; Max]	84,0 [10,0; 297,0]	282,0 [7,0; 377,0]	252,5 [241,0; 264,0]	193,0 [8,0; 327,0]
Deflazacort Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	– ^b	48,8 (k. A.)	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	– ^b	48,8 [48,8; 48,8]	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	4,2 (k. A.)	10,2 (3,9)	– ^b	14,1 (14,0)
Median [Min; Max]	4,2 [4,2; 4,2]	9,5 [5,9; 16,0]	– ^b	14,1 [4,2; 24,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	22,4 (9,7)	15,3 (10,1)	8,8 (4,4)	10,5 (0,5)
Median [Min; Max]	22,7 [12,7; 31,4]	12,1 [6,9; 37,5]	8,8 [5,7; 12,0]	10,6 [10,0; 11,0]
<p>a. Angaben basieren auf dem eCRF. Es liegen auch Daten vor, die auf den Angaben basieren, die bei Randomisierung mittels IRT erhoben wurden. Die Abweichung zwischen den Angaben ist jedoch nicht schwerwiegend und für die vorliegende Bewertung nicht relevant.</p> <p>b. Das Medikament wurde in dem Studienarm nicht verabreicht.</p> <p>eCRF: electronic Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>				

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

ca. 4.800 bis 12.000 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 CINQAERO® (Wirkstoff: Reslizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Reslizumab	23.527,53 €
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	158,12 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Vilanterol	527,18 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	158,12 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Vilanterol	527,18 €
<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	3.222,83 - 47.476,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
entfällt				

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juli 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Juli 2020 befristet.

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

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

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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