



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

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	22
4. Verfahrensablauf .....	22
5. Beschluss .....	25
6. Anhang .....	31
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	31
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>35</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	35
2. Bewertungsentscheidung.....	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2 Nutzenbewertung .....	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	35
2.2.4 Therapiekosten.....	35
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>36</b>
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
4. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	41
6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43

7.1	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	43
7.2	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	106
7.3	Stellungnahme: Dr.med. Martin Hoffmann .....	113
7.4	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH .....	122
7.5	Stellungnahme: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe .....	127
7.6	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	137
7.7	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	143
7.8	Stellungnahme: TEVA GmbH .....	149
7.9	Stellungnahme: ratiopharm GmbH .....	155
7.10	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	160
7.11	Stellungnahme: Dr.med. Oliver Kornmann.....	166
7.12	Stellungnahme: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann.....	174
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>181</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	181
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	198

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mepolizumab ist der 1. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. Januar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die

vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Mepolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 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.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird regelhaft nach den Kriterien gemäß § 6, Abs. 3, 5. Kapitel Verfahrensordnung G-BA bestimmt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol / Ambroxol
- Weitere: Theophyllin und Omalizumab

Zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011).

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma (entsprechend Stufe 4 und 5 der GINA-Leitlinie<sup>2</sup>) sind verschiedene Wirkstoffgruppen zugelassen.

In Stufe 4 wird eine Kombination von mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirkenden Beta-2-Mimetika (LABA) empfohlen.

Als weitere Option der Therapieeskalation wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert werden und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden.

Des Weiteren wird in Leitlinien bei schwerem Asthma das langwirkende inhalative Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA konnte die Lungenfunktion verbessern und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation.

Ipratropiumbromid ist nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

---

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2016.

Eine weitere Eskalationsmöglichkeit stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten<sup>3</sup>.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

- 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.

Begründung:

#### **Direkter Vergleich**

Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zieht der pharmazeutische Unternehmer die zwei randomisierten kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS heran.

#### **MENSA-Studie**

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden MENSA-Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in den Interventionsarmen mit Mepolizumab bzw. im Vergleichsarm mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS und LABA) behandelt. Die 3-armige Studie untersuchte dabei die Gabe von Mepolizumab (75 mg i.v. bzw. 100 mg s.c.) gegenüber Placebo jeweils alle 4 Wochen. Die Behandlungsdauer betrug 32 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie, die seit mindestens 12 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation erhielten und darüber hinaus im Jahr vor der Studie mindestens 2 Exazerbationen hatten und aus diesem Grund mit OCS behandelt wurden. Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer neben der Studienmedikation ihre bereits bestehende

---

<sup>3</sup> Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011).

Erhaltungstherapie (mit oder ohne dauerhafte OCS-Therapie<sup>4</sup>). Als Notfallmedikation stand den Patienten Salbutamol zur Verfügung. Darüber hinausgehende Asthma-Medikation wie Theophyllin oder Leukotrienrezeptorantagonisten oder Tiotropium war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Omalizumab war in der MENSA-Studie weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen und stand als mögliche Therapieeskalation nicht zur Verfügung.

Da die Zulassung von Mepolizumab nur erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma umfasst, jedoch in der MENSA-Studie Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden bzw. auch erwachsene Patienten, welche keine Kombinationstherapie aus ICS und LABA erhielten, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die relevante Teilpopulation dar (etwa 94 % der Studienpopulation, „ITT-ZVT-Population“). Des Weiteren wird für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur die von der Zulassung umfasste Dosierung von 100 mg Mepolizumab betrachtet.

In der MENSA-Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie untersucht. Die Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie hochdosierte ICS (mindestens 880 µg Fluticason pro Tag oder äquivalent) erhalten. Es ist jedoch weder den Angaben im Dossier noch dem Studienbericht zu entnehmen, welche konkreten ICS-Dosen die Patienten zum Studieneinschluss bzw. während der Studie bekamen und inwieweit es den Patienten möglich war, die Dosis der ICS bei Verschlechterung des Zustandes entsprechend anzupassen. Laut Fachinformation ist es möglich, die Dosen der ICS z. B. bis auf 2000 µg Fluticason am Tag zu erhöhen, jedoch wird darauf hingewiesen, dass Tagesdosen oberhalb von 1000 µg nicht regelhaft längerfristig eingesetzt werden sollten<sup>5</sup>. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass entsprechende hohe ICS-Dosen ausschließlich kurzfristig zur Behandlung der Patienten bei Verschlechterung von Asthma-Symptomen bzw. bei Auftreten von Exazerbationen angewendet werden. Auch wenn Unsicherheiten bestehen, ob in der Studie die Möglichkeit einer kurzfristigen Erhöhung der ICS-Dosis bei Bedarf für Patienten bestand, wird angenommen, dass für die Mehrheit der Patienten tatsächlich die bestehende ICS-Therapie ausgeschöpft war.

Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird jedoch nur eine Gabe der OCS über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch als eine weitere Add-on-Medikation für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie angezeigt sein. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der Nebenwirkungen der OCS, diese so gering wie nötig ( $\leq 7,5$  mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. In der Studie MENSA erhielten jedoch nur etwa ein Viertel der Patienten bereits zu Studienbeginn eine OCS-Therapie (27 % im Mepolizumab-Arm (100 mg s.c.) und 24 % im Kontrollarm). Der Großteil der Patienten wurde dementsprechend nicht außerhalb von Exazerbationen mit OCS therapiert. Von diesen Patienten mussten jedoch 27 % im Mepolizumab-Arm bzw. 49 % im Kontrollarm aufgrund einer akuten Exazerbation bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik mit OCS behandelt werden. Die

---

<sup>4</sup> Etwa ein Viertel der Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn eine dauerhafte OCS-Therapie.

<sup>5</sup> Gemäß Fachinformation Flutide® 125 µg/ Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol, Stand Januar 2016.

mittlere Dauer der OCS-Gabe im Rahmen einer Exazerbation betrug in der Studie rund 10 Tage (Median 7 bis 8 Tage). Eine darüber hinaus gehende Therapie mit OCS war in der Studie nicht vorgesehen, gehört aber zu den Therapieoptionen insbesondere für Patienten mit schwerem therapierefraktärem Asthma. Es besteht somit eine Unsicherheit, ob die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres refraktäres eosinophiles Asthma vorwiesen, eine Gabe von niedrig-dosierten OCS gemäß GINA als adäquate Behandlung im Kontrollarm bereits zu Studienbeginn hätten erhalten müssen.

Dies spiegelt sich in der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ zum Effektmodifikator OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn wider, in der sich unter Mepolizumab nur bei Patienten ohne OCS-Erhaltungstherapie (Subgruppe „keine OCS-Therapie vor Studienbeginn“) eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten im Vergleich zum Kontrollarm zeigte, während sich in der Subgruppe „mit OCS-Therapie vor Studienbeginn“ kein statistisch signifikanter Unterschied von Mepolizumab gegenüber dem Kontrollarm zeigte (jährliche Exazerbationsrate in der Subgruppe „keine OCS-Therapie vor Studienbeginn“ 0,56 im Mepolizumab-Arm und 1,69 im Kontrollarm (RR 0,33 [95 %-KI 0,22; 0,50],  $p < 0,001$ ) sowie in der Subgruppe „mit OCS-Therapie vor Studienbeginn“ 1,72 im Mepolizumab-Arm und 2,10 im Kontrollarm (RR 0,82 [95 %-KI 0,51; 1,31],  $p = 0,404$ ). Da nur bei Patienten ohne OCS-Therapie zu Studienbeginn eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate gezeigt werden konnte, lässt darauf schließen, dass diese Patienten – also ein Großteil der Patienten in der MENSA-Studie – zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf nicht erschöpfend mit allen therapeutischen Optionen versorgt waren. Da der Unternehmer jedoch für diese *a priori* geplante Subgruppenanalyse (OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn bzw. keine OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn) bis auf den Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ keine Daten vorlegt, ist unsicher, ob die vom Unternehmer ausgewählt berichteten Ergebnisse dieser Subgruppe<sup>6</sup> auch auf die anderen Endpunkte übertragbar sind.

Zusammengenommen kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine patientenindividuelle Therapieeskalation ihres schweren unkontrollierten Asthmas erhielten.

Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Omalizumab für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt, jedoch stand Omalizumab in der Studie MENSA nicht als Therapieoption bzw. -eskalationsmöglichkeit zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa 13 % der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 75 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hat.

Allein aufgrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten bei Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie MENSA Omalizumab-geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten) eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können. Auch wenn die Überlappung von Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma und solchen mit eosinophilem Asthma als eher gering eingeschätzt werden kann, wäre es angezeigt gewesen, O-

---

<sup>6</sup> Laut Studienbericht waren für die Studie MENSA mehrere Subgruppen *a priori* definiert, wurden jedoch im Dossier weder für die „ITT-Population“, noch für die relevante „ITT-ZVT-Population“ dargestellt. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer wurden die *a priori* geplanten Subgruppenanalysen nachträglich für alle patientenrelevante Endpunkte der ITT-ZVT-Population berechnet, wurden jedoch nur teilweise im Dossier dargestellt.

malizumab unter Berücksichtigung des Therapiehinweises<sup>3</sup> als Eskalationsoption für Omalizumab-geeignete Patienten in der Studie zur Verfügung zu stellen.

Weiterhin wurde Tiotropium im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie MENSA (10/2012 bis 01/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen<sup>7</sup>. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in die MENSA-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 16 - 17 %). Der Mehrheit der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung. Dies trägt zu weiteren Unsicherheiten hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei und erlaubt keine Übertragung der Studienergebnisse auf die jetzige Versorgungssituation.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bzgl. der Ausschöpfung der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten der Asthmatherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die MENSA-Studie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V herangezogen werden. Die Patienten wiesen bereits zu Studienbeginn ein schweres unkontrolliertes Asthma auf, sodass eine über die in der Studie vorgesehenen und erlaubten Therapiemöglichkeiten hinausgehende Therapieeskalation mit OCS, Tiotropium und ggf. auch mit Omalizumab notwendig gewesen wäre, um einerseits die Symptome der Patienten zu behandeln und andererseits einen geeigneten Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Insgesamt ist damit unklar, ob die Patienten im Kontrollarm eine adäquate Therapie – auch im Hinblick auf den aktuellen deutschen Versorgungsalltag, der auch Tiotropium als zusätzliche Option einschließt – erhielten.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten kann die Studie MENSA für eine Bewertung des Zusatznutzens weder für die Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, noch für Patientenpopulation b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, herangezogen werden. Da für die Patientenpopulation a) nur die MENSA-Studie vorgelegt wurde und diese jedoch aus den beschriebenen Gründen nicht für eine Bewertung herangezogen werden kann, ist somit ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt.

### **SIRIUS-Studie**

Die multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie SIRIUS untersuchte Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, welche entweder 100 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo s.c. (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA sowie OCS<sup>8</sup>) während einer 24-wöchigen Behandlungsdauer erhielten. Es wurden Patienten im Alter ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation entsprechend der Stufe 5 der GINA-Leitlinie eingeschlossen. Wie in der MENSA-Studie stand den Patienten in der SIRIUS-Studie als Notfallmedikation Salbutamol

<sup>7</sup> Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

<sup>8</sup> Die Patienten mussten in den letzten 6 Monaten eine regelmäßige und stabile OCS-Medikation aufweisen (5 bis 35 mg Prednison täglich oder äquivalent).

zur Verfügung und darüber hinausgehende Asthma-Medikation (Theophyllin, Leukotrienrezeptorantagonisten, Tiotropium) war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Omalizumab war in der SIRIUS-Studie weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen und stand als mögliche Therapieeskalation nicht zur Verfügung.

Vor Beginn der Randomisierung wurde die OCS-Therapie der eingeschlossenen Patienten in einer 3- bis 8-wöchigen „Run-in-Phase“ nach einem im Protokoll geplanten Schema<sup>9</sup> stufenweise auf die niedrigste, noch effektive Dosierung reduziert. Danach erfolgte die Randomisierung der Patienten, die am Ende der „Run-in-Phase“ mindestens 2 Wochen eine stabile OCS-Dosierung erhielten und die weiteren Randomisierungskriterien bezüglich der Asthma-Symptomatik erfüllten. Da die SIRIUS-Studie die mögliche OCS-Dosisreduktion durch die Gabe von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo untersuchen sollte, erfolgte während der Studie eine weitere 16-wöchige Optimierung der OCS-Dosierung. Diese erfolgte ebenfalls nach einem vorgegebenen Titrationsschema und wurde stufenweise (monatlich) bis zur Verschlechterung der Asthma-Symptomatik bzw. dem Auftreten einer Exazerbation durchgeführt. Nach Gabe der letzten Studienmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 4 Wochen keine weitere Dosisanpassung.

Wie auch bei der MENSA-Studie, wurden in die SIRIUS-Studie Patienten im Alter  $\geq 12$  und  $<18$  Jahren sowie ein erwachsener Patient, der keine Kombinationstherapie aus ICS und LABA erhielt, eingeschlossen. Da diese Patienten nicht vom Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst sind, werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nur Daten für die relevante Teilpopulation dargestellt (etwa 97 % der Studienpopulation, „ITT-ZVT-Population“).

Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, wurden in der Studie SIRIUS nicht untersucht. Die Studie SIRIUS lässt daher nur eine Bewertung zum Zusatznutzen von Mepolizumab für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, zu.

## Ausmaß des Zusatznutzens

### **Mortalität**

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der SIRIUS-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da insgesamt kein Todesfall im Interventionsarm unter Mepolizumab sowie nur ein Todesfall im Kontrollarm zu verzeichnen ist. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Studie anhand von „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“, „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“, „Episoden nächt-

---

<sup>9</sup> Falls nach einer OCS-Dosisreduktion eine Verschlechterung der Symptome (Anstieg des Wertes des Asthma-kontroll-Fragebogens ACQ-5 um  $\geq 0,5$ ) bzw. eine Exazerbation eintrat, wurde die OCS-Dosis auf das vorherige Dosisniveau zurückgestuft.

lichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und anhand des „Asthma-Symptomscores“ erhoben.

Im Rahmen der Reduktion der OCS-Dosis konnte in der SIRIUS-Studie die Jahresrate der Exazerbationen in beiden Studienarmen reduziert werden. Dabei verminderte sich die Exazerbationsrate nach der 24-wöchigen Behandlungszeit im Mepolizumab-Arm von 3,3<sup>10</sup> auf 1,41 und im Kontrollarm von 2,8<sup>10</sup> auf 2,14. Die Gesamtraten der Exazerbationen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 0,60 [95%-KI: 0,44; 0,84]; p=0,002).

Die Auswertung der Endpunkte „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ zeigte kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da das Ziel der SIRIUS-Studie eine Dosisreduktion der oralen Corticosteroide war und die Asthma-Symptomatik für die Steuerung der OCS-Dosisreduktion herangezogen wurde, können die Ergebnisse zu den Endpunkten „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 1,71 [95%-KI: 1,13; 2,58]; p=0,008), wohingegen der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufwies. Die Reduktion der Dosierung der oralen Glukocorticoide in der Therapie des schweren, refraktären Asthmas ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von oralen Glukocorticoiden, insbesondere in höheren Dosierungen über längere Zeiträume, kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird die Reduktion der Dosierung der Glukocorticoide unter die sogenannte Cushingschwelle beim schweren refraktären eosinophilen Asthma als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukocorticoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen. Der Endpunkt „OCS-Reduktion auf  $\leq 5$  mg/Tag“ wird daher als valider Surrogatendpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Auch wenn der Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, stützt dessen Ergebnis den Endpunkt „OCS-Reduktion auf  $\leq 5$  mg/Tag“, da es im Mepolizumab-Arm trotz OCS-Reduktion nicht zu einem vermehrten Auftreten von Exazerbationen gekommen ist.

Basierend auf der unsicheren Bewertung des Vorteils von Mepolizumab in der Kategorie „Morbidity“, bezogen auf die gering ausgeprägte OCS-Dosisreduktion, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz für den Verzicht auf OCS, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

---

<sup>10</sup> Entspricht der gemittelten Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten der ITT-ZVT Population vor dem Screening. Die Angaben sind aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen (Modul 4, Seite 145).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) - Responder

In der SIRIUS-Studie zeigte sich für den Endpunkt SGRQ-Responder kein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zum Placebo. Ein Zusatznutzen für die Lebensqualität ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) eingeschlossen, da für die unerwünschten Ereignisse (UE) und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine verwertbaren Daten vorliegen.

Abbruch wegen UE

In der SIRIUS-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen bei der Vermeidung von Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das Ziel der Studie SIRIUS war die Möglichkeit einer OCS-Dosisreduktion, welche sowohl vor Behandlungsbeginn der Studie in einer „Run-in-Phase“ als auch während der Behandlungsphase mit Mepolizumab bzw. Placebo in einer „Optimierungsphase“ vorgenommen wurde. Eine Rückkehr zu einer höheren OCS-Dosis war laut Angaben im Dossier bei Verschlechterung der Asthma-Symptomatik oder bei Auftreten einer Exazerbation möglich. Da für die Entscheidung einer OCS-Dosisreduktion die Asthma-Symptomatik bzw. Exazerbationen herangezogen wurden, können schlussendlich die Ergebnisse der Endpunkte „Asthma-Symptomscore“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“ nicht für eine Aussage bzgl. des Therapieeffektes herangezogen werden. Da der Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ unter anderem auch über die OCS-Gabe definiert wurde<sup>11</sup>, bestehen weitere Unsicherheiten, ob z. B. eine Verschlechterung der Asthma-Symptomatik und als Folge eine Anpassung der OCS-Gabe automatisch einer Exazerbation gleichzusetzen ist. Aus diesem Grund bestehen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierungen der Endpunkte „OCS-Reduktion/Responder“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“, sodass der Therapieeffekt von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sicher interpretierbar ist.

Zudem wurde als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter anderem die Gabe von Omalizumab genannt, jedoch stand Omalizumab nicht als Therapieescalation in der Studie SIRIUS zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa ein Drittel der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 82 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hat. Aufgrund der Tatsache, dass etwa zwei Drittel der Patienten vor Studien-

---

<sup>11</sup> 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.

beginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie SIRIUS für Omalizumab geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten) eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können.

Eine weitere Unsicherheit betrifft die Umsetzung der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Eskalationsmöglichkeit mit Tiotropium. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie SIRIUS (10/2012 – 12/2013) war Tiotropium noch nicht zugelassen<sup>7</sup>. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Asthma-Therapie jedoch erlaubt war, wurden in die SIRIUS-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 18 – 19 %). Dem Großteil der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung.

Das zentrale Ziel der Asthma-Therapie ist einerseits die optimale Behandlung der Patienten zur Reduktion der Asthma-bezogenen Symptome und andererseits die Medikation so gering wie nötig zu dosieren, um dem Patienten nicht unnötig mit Nebenwirkungen zu belasten. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Kontrollarm der Studie SIRIUS eher eine Reduktion ihrer Asthmatherapie erhalten haben, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Umsetzung der „patientenindividuellen Therapieeskalation“ im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten kann die SIRIUS-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) herangezogen werden. Insgesamt bestehen jedoch hinsichtlich der Aussagekraft der SIRIUS-Studie Unsicherheiten, insbesondere im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt wird daher die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft.

#### Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie SIRIUS für die Patientengruppe b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Dabei wird dem Endpunkt „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“ Rechnung getragen, welcher eine statistisch signifikante Verbesserung durch Mepolizumab im Vergleich zum Kontrollarm zeigt. Dabei zeigte der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifi-

kanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

### **Indirekter Vergleich**

Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich vor und untersucht dabei die Gabe von Mepolizumab gegenüber Omalizumab. Omalizumab kommt im Rahmen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie u. a. bei Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas infrage. Für den indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer drei Studien heran, die Mepolizumab (MENZA-Studie) bzw. Omalizumab (Studien INNOVATE und Chanez 2010) gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu der bestehenden Asthma-Behandlung) untersuchen. Als Brückenkomparator diente dabei Placebo. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für Sensitivitätsanalysen die Studie EXTRA heran.

Um die Patientenpopulationen der Studien vergleichen zu können, zieht der pharmazeutische Unternehmer nur die Patienten der MENZA-Studie für den indirekten Vergleich heran, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen. Vor dem Hintergrund, dass jedoch Omalizumab nur für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zugelassen ist, wurden dementsprechend in den Studien INNOVATE, Chanez 2010 und auch EXTRA Patienten „mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Asthma-Pathogenese“ eingeschlossen, und nicht Patienten, die dem Anwendungsgebiet des „schweren refraktären eosinophilen Asthmas“ von Mepolizumab entsprechen. Aus den Daten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien INNOVATE, Chanez 2010 und EXTRA kann kein Rückschluss gezogen werden, ob oder zu welchem Teil die Patienten dem Anwendungsgebiet des eosinophilen Asthmas entsprechen. Der Anteil der Patienten, die gleichzeitig von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, kann aufgrund der Studie IDEAL<sup>12</sup> auf etwa ein Drittel geschätzt werden. Dieser Anteil wäre jedoch zu klein, um adäquate Rückschlüsse zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab ziehen zu können.

Des Weiteren unterscheiden sich die Patientenpopulationen der Studien MENZA und INNOVATE dahingehend, dass die Patienten unterschiedlich oft an einer Exazerbation im Vorjahr des Screenings litten, was auf unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung hindeutet.

Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer als die bei der Studie Chanez 2010 vorliegenden 16 Wochen empfohlen.

---

<sup>12</sup> Eine detailliertere Beschreibung der Ergebnisse der IDEAL-Studie bzgl. der Patienten, die von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, sind der IQWiG Nutzenbewertung zu Mepolizumab auf Seite 15 zu entnehmen.

Aus den beschriebenen Gründen kann der vorgelegte indirekte Vergleich unter Berücksichtigung der Studien MENSA, Chanez 2010, INNOVATE und EXTRA nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab herangezogen werden.

### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Mepolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten legte der pharmazeutische Unternehmer unter anderem die zwei Studien MENSA und SIRIUS vor. Um Patienten mit einem schweren refraktären eosinophilen Asthma zu behandeln stellt insbesondere Tiotropium eine bedeutende therapeutische Option dar. Für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma steht Omalizumab zur Verfügung. Eine weitere wichtige Eskalationsmöglichkeit für einen Großteil der Patienten ist die Behandlung mit niedrig-dosierten OCS über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten. Die Übertragbarkeit der vorgelegten Evidenz (MENSA- und SIRIUS-Studie) auf die Versorgungsrealität ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die genannten Therapieoptionen in den Studien nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung standen. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung Tiotropium nicht zugelassen war, stand es auch für eine Therapieeskalation nicht zur Verfügung. Dies entspricht jedoch nicht der jetzigen Versorgungsrealität. Vor dem Hintergrund, dass der G-BA unter anderem Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet bestimmt hat und Tiotropium im Gegensatz zu Omalizumab auch für einen Großteil der Patienten bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Mepolizumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem Unternehmer eine neue Studie in einem neuen Dossier vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab mit Tiotropium bei der Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, für welche zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evidenz vorgelegt wurde, verglichen wird. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Mepolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Mepolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Mepolizumab im Verhältnis

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Prävalenzschätzung der von „Asthma bronchiale“ betroffenen Personen in Deutschland erfolgte anhand von Studiendaten einer telefonischen Selbstauskunft und stellt im Vergleich zu Daten mit validierter Diagnose eine mögliche Überschätzung dar. Den Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ ermittelte der pharmazeutische Unternehmer anhand etablierter Schätzungen. Die genannte Spanne von 16.000 bis 100.000 Patienten berücksichtigt diese Unsicherheiten und bildet die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte ab.

## **2.3 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)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juli 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder ggf. kürzer ist.

Laut Fachinformation wird Mepolizumab alle 4 Wochen subkutan injiziert (100 mg).

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika sowie ICS + LABA Fixkombinationen beispielhaft der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie<sup>2</sup> bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung ( $\leq 7,5$  mg/Tag Prednison oder äquivalent),

wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.

Die Gabe von Omalizumab erfolgt gemäß Fachinformation als subkutane Injektion alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab	1 Injektion alle 4 Wochen	13	1	13
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>13</sup> Entsprechend einer Wirkstärke von 5 mg und einer niedrigen Erhaltungsdosis (laut Fachinformation) von 5 – 15 mg täglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patienten- individuell un- terschiedlich	Patienten- individuell un- terschiedlich	Patienten- individuell un- terschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patienten- individuell un- terschiedlich	Patienten- individuell un- terschiedlich	Patienten- individuell un- terschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab <sup>14</sup>	1 Injektion alle 2 oder 4 Wo- chen	13 - 26	1	13 - 26

#### Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Der Verbrauch von Budesonid ist als Spanne dargestellt und schließt die Behandlung von mittelschwerem und schwerem Asthma ein. Für mittelschweres Asthma wird eine mittlere Erhaltungsdosis von 400 bzw. 500 µg pro Tag, bei schwerem Asthma von 800 bzw. 1000 µg täglich empfohlen. Die ggf. mögliche Maximaldosis von Budesonid von 1600 bzw. 2000 µg (als kurzzeitige Gabe) fließt nicht in die Kosten ein.

<sup>14</sup> Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Der Verbrauch von Fluticason / Vilanterol ist als Spanne für eine mittlere Erhaltungsdosis von 92 / 22 µg (mittelschweres Asthma) bzw. 184 / 22 µg (schweres Asthma) pro Tag dargestellt.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 75 mg aller 4 Wochen bis 600 mg aller 2 Wochen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung <sup>15</sup> (Einzeldosen <sup>16</sup> )	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab	100 mg	3	100 mg	13
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	200 µg	600	400 µg - 800 µg	730 - 1460
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	92 / 22 µg	90	92/ 22 µg	365
	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	200 µg	600	400 µg - 800 µg	730 - 1460
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilan-	92 / 22 µg	90	92/ 22 µg	365

<sup>15</sup> Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung.

<sup>16</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe (Druckgasinhalator), Fertigspritzen bzw. Injektionslösungen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung <sup>15</sup> (Einzeldosen <sup>16</sup> )	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
terol	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab <sup>14</sup>	75 mg 150 mg	1 4	75 mg 600 mg	13 104

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Beta-2-Sympathomimetika, inhalative Corticosteroide, ICS + LABA Fixkombinationen und oralen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Mepolizumab	5756,74 € (3 St.)  1957,12 € (1 St.)	5429,47 € [1,77 <sup>17</sup> € 325,50 <sup>18</sup> €] 1846,85 € [1,77 <sup>17</sup> € 108,50 <sup>18</sup> €]
<b>ICS + LABA</b>		
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>19</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>		
Budesonid	67,66 €	61,41 € [1,77 <sup>17</sup> € 4,48 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>19</sup> (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 <sup>17</sup> € 5,75 <sup>18</sup> €]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>20</sup> (mittel- bis hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (92/ 22 mg)	108,94 €	99,42 € [1,77 <sup>17</sup> € 7,75 <sup>18</sup> €]
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 <sup>17</sup> € 10,37 <sup>18</sup> €]
<i>Orale Corticosteroide<sup>21</sup> (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 <sup>17</sup> € 0,43 <sup>18</sup> €]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 <sup>17</sup> € 0,33 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 <sup>17</sup> € 9,15 <sup>18</sup> €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>ICS + LABA</b>		
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>19</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>		
Budesonid	67,66 €	61,41 € [1,77 <sup>17</sup> € 4,48 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>19</sup> (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 <sup>17</sup> € 5,75 <sup>18</sup> €]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>20</sup> (mittel- bis hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (92/ 22 mg)	108,94 €	99,42 € [1,77 <sup>17</sup> € 7,75 <sup>18</sup> €]
Fluticason/ Vilanterol	142,13 €	129,99 € [1,77 <sup>17</sup> € 10,37 <sup>18</sup> €]

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>19</sup> Festbetrag Stufe II.

<sup>20</sup> Festbetrag Stufe III.

<sup>21</sup> Festbetrag Stufe I.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
(184/ 22 µg)		
<i>Orale Corticosteroide<sup>21</sup> (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 <sup>17</sup> € 0,43 <sup>18</sup> €]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 <sup>17</sup> € 0,33 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 <sup>17</sup> € 9,15 <sup>18</sup> €]
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>		
Omalizumab <sup>14</sup>	263,67 € (75 mg) 4.840,00 € (150 mg)	247,91 € [1,77 <sup>17</sup> € 13,99 <sup>18</sup> €] 4.565,09 € [1,77 <sup>17</sup> € 273,14 <sup>18</sup> €]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. Dezember 2014, eingegangen am 4. Dezember 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Februar 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. September 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-

BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Januar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mepolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016 5. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	---------------	---

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

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:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mepolizumab wie folgt ergänzt:

## **Mepolizumab**

Beschluss vom: 21. Juli 2016

In Kraft getreten am: 21. Juli 2016

BAnz AT 18.08.2016 B6

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

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

### **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
<b>Mortalität</b>							
<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>
Gesamt-mortalität	67	0 (0)		65	1 (2)		0,32 [0,01; 7,80] <sup>a</sup> ; 0,366 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>							
<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>
Klinisch signifikante Exazerbationen <sup>c</sup>	67	28 (42) jährliche Exazerbationsrate: 1,41		65	45 (69) jährliche Exazerbationsrate: 2,14		0,6 [0,44; 0,84] <sup>a</sup> ; 0,002 <sup>b</sup>  Rate Ratio: 0,66 [0,45; 0,96]; 0,030 <sup>d</sup>
OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag <sup>e</sup>	67	37 (55)		65	21 (32)		1,71 [1,13; 2,58]; 0,008
OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag <sup>e</sup>	67	10 (15)		65	5 (8)		1,94 [0,70; 5,37]; 0,191
<i>Endpunkt</i>	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Werte zum Studienende MW<sup>g</sup> (SE)</i>	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Werte zum Studienende MW<sup>g</sup> (SE)</i>	<i>MD<sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert</i>
Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfall-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]; 0,737
Asthma Symptom-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]; 0,119
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<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>
SGRQ-Responder <sup>j</sup>	67	38 (57)		65	27 (42)		1,37 [0,96; 1,95]; 0,081
<b>Nebenwirkungen</b>							
<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 (ergän-	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>						

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Mepolizumab	Kontrollgruppe Placebo	Intervention vs. Kontrolle		
zend darge- stellt)					
SUE	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
Abbruch we- gen 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 &amp; 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 (&lt; 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 (&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.  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>					

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

ca. 16.000 bis 100.000 Patienten

### 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<sup>®</sup> (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)

## Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Mepolizumab	23.527,70 €
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>22</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)<sup>23</sup></i>	
Budesonid	74,72 - 149,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>22</sup> (LABA)</i>	
Formoterol	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)<sup>24</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>22</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)<sup>23</sup></i>	
Budesonid	74,72 - 149,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>22</sup> (LABA)</i>	
Formoterol	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)<sup>24</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 €

<sup>22</sup> Beispielhaft ist der kostengünstigste Vertreter dargestellt (eventuelle Spannen ergeben sich aus Dosierungsspannen).

<sup>23</sup> Die Kosten von Budesonid sind als Spanne für die Behandlung bei mittelschwerem bis schwerem Asthma dargestellt (Dosierung: 400 bis 800 µg).

<sup>24</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>Anti-IgE-Antikörper</i>	
Omalizumab <sup>25</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

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>25</sup> Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



## Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 18. August 2016  
BAnz AT 18.08.2016 B2  
Seite 1 von 4

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

#### Mepolizumab

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) gegebenenfalls mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder gegebenenfalls bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und gegebenenfalls 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“)

Endpunktkategorie	Interventionsgruppe Mepolizumab		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
<b>Mortalität</b>					
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] <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]; p-Wert
Klinisch signifikante Exazerbationen <sup>c</sup>	67	28 (42)  jährliche Exazerbationsrate: 1,41	65	45 (69)  jährliche Exazerbationsrate: 2,14	0,6 [0,44; 0,84] <sup>a</sup> ; 0,002 <sup>b</sup>  Rate Ratio: 0,66 [0,45; 0,96]; 0,030 <sup>d</sup>

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunktkategorie	Interventionsgruppe Mepolizumab		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>		Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW <sup>g</sup> (SE)
OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag <sup>e</sup>	67	37 (55)		65	21 (32)	1,71 [1,13; 2,58]; 0,008	
OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag <sup>e</sup>	67	10 (15)		65	5 (8)	1,94 [0,70; 5,37]; 0,191	
Endpunkt	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW <sup>g</sup> (SE)	MD <sup>h</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikati- on <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]; 0,737
Asthma Symptomscore <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]; 0,119

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SGRQ-Responder <sup>j</sup>	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 (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
SUE	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
Abbruch wegen UE	67	2 (3)	65	2 (3)	0,97 [0,14; 6,68]; 0,975

a: Berechnung des IQWiG, asymptotisch.

b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres &amp; 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 drei Tage und maximal sieben 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 (&lt; fünf Jahre ≥ fünf 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 (&lt; fünf Jahre ≥ fünf 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 sieben 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 ≥ vier 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.

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 Corticosteroiden; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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<sup>®</sup> (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Mepolizumab	23 527,70 €
<b>ICS + LABA</b>	
<b>Inhalative Corticosteroide<sup>1</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)<sup>2</sup></b>	
Budesonid	74,72 – 149,43 €
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>1</sup> (LABA)</b>	
Formoterol	308,83 – 617,66 €
<b>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)<sup>3</sup></b>	
Fluticason/Vilanterol	403,20 – 527,18 €
<b>Orale Corticosteroide (OCS)</b>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>	
Tiotropium	670,71 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>ICS + LABA</b>	
<b>Inhalative Corticosteroide<sup>1</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)<sup>2</sup></b>	
Budesonid	74,72 – 149,43 €
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>1</sup> (LABA)</b>	
Formoterol	308,83 – 617,66 €
<b>ICS + LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)<sup>3</sup></b>	
Fluticason/Vilanterol	403,20 – 527,18 €
<b>Orale Corticosteroide (OCS)</b>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>	
Tiotropium	670,71 €
<b>Anti-IgE-Antikörper</b>	
Omalizumab <sup>4</sup>	3 222,83 – 47 476,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>1</sup> Beispielfall 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.

<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.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA 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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Januar 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Mepolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

### **3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Mepolizumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mepolizumab
- **Handelsname:** Nucala®
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-211)

- [Modul 1 \(469.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1328/2016-01-28\\_Modul1\\_Mepolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1328/2016-01-28_Modul1_Mepolizumab.pdf))
- [Modul 2 \(345.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1329/2016-01-28\\_Modul2\\_Mepolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1329/2016-01-28_Modul2_Mepolizumab.pdf))
- [Modul 3 \(1.7 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1330/2016-01-28\\_Modul3A\\_Mepolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1330/2016-01-28_Modul3A_Mepolizumab.pdf))
- [Modul 4 \(12.4 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28\\_Modul4A\\_Mepolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28_Modul4A_Mepolizumab.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (991.8 kB, PDF) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1332/2016-05-02\\_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie\\_Mepolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1332/2016-05-02_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Mepolizumab.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mepolizumab (Nucala®):

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium

oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.

Stand der Information: November 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2016 veröffentlicht.

- [Nutzenbewertung IQWiG \(438.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92\\_975\\_1333/2016\\_05\\_02\\_A16\\_03\\_Mepolizumab\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92_975_1333/2016_05_02_A16_03_Mepolizumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2016
- Mündliche Anhörung: 06.06.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) ([mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20Mepolizumab%202016\\_02\\_01\\_D\\_211](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20Mepolizumab%202016_02_01_D_211)) mit **Betreffzeile Stellungnahme - Mepolizumab - 2016-02-01-D-211**. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbefestigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.06.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### 4. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.06.2016 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

### **Wirkstoff Mepolizumab**

Stand: 26.05.2016

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
  
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
  
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
  
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
  
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
  
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.05.2016
vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	23.05.2016
Dr. Hoffmann PNEUMOLOGICUM im Südstadtforum	14.05.2016
AstraZeneca GmbH	20.05.2016
PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe Allergie- und Asthma-Zentrum Westend Praxis Hanf, Ackermann u. Kleine-Tebbe	22.05.2016
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.05.2016
Novartis Pharma GmbH	20.05.2016
TEVA GmbH	23.05.2016
ratiopharm GmbH	23.05.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	23.05.2016
Dr. med. Oliver Kornmann IKF Pneumologie GmbH & Co. KG	23.05.2016
Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann	30.05.2016

## 6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Killian, Hr. Dr. Hennig, Hr. Dr. Welte, Hr. Dr. Unmüßig, Fr.
vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	Rasch, Hr. Dr.
AstraZeneca GmbH	Brückmann, Fr. Chen, Fr.
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Kienitz, Hr. Dr. Kerkmann, Hr. Dr.med.
Novartis Pharma GmbH	Mailänder, Fr. Dr. Wilmer, Fr.
TEVA GmbH	Glanemann, Hr. Schmitt, Hr. Prof. Dr.
ratiopharm GmbH	Glatte, Fr. Volmer, Hr. Dr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Geier, Fr. Penske, Hr. Dr.

## 6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Killian, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hennig, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Welte, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Unmüßig, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Brückmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Chen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Kienitz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kerkmann, Hr. Dr.med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Mailänder, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilmer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>TEVA GmbH</b>						
Glanemann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmitt, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>ratiopharm GmbH</b>						
Glatte, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Volmer, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Geier, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Penske, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 7.1 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

## Zusammenfassung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):** Nach Auffassung von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) wurde die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierte zweckmäßige Vergleichstherapie eindeutig umgesetzt.

Für die Definition und Konkretisierung der ZVT für die vorliegende Bewertung haben drei Beratungsgespräche sowie zwei schriftliche Beratungen mit dem G-BA stattgefunden, um die ZVT bestmöglich umzusetzen. Jeder in den Beratungsdokumenten enthaltene Hinweis des G-BA zur Umsetzung der ZVT sowie zur Darstellung und Erläuterung im Dossier wurde aus Sicht von GSK berücksichtigt.

Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt definiert:

*„patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“*

Die Darstellung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), nach der die vom G-BA definierte ZVT nicht umgesetzt wurde, wird von GSK nicht geteilt. Der Begründung, dass eine patientenindividuelle Therapieeskalation vor und während der Studien MENSA und SIRIUS nicht stattgefunden hätte, wird von GSK nicht gefolgt. Sofern dies bei den jeweiligen Patienten auf Grund ihrer bestehenden Behandlung und Krankengeschichte überhaupt noch möglich war, hat eine patientenindividuelle Therapieeskalation bereits vor und auch während der Studien stattgefunden. Dies wird im Nachfolgenden kurz zusammengefasst, eine ausführliche Darstellung findet sich in den entsprechenden Kapiteln dieser Stellungnahme.

Alle für die Nutzenbewertung relevanten Patienten der MENSA- und SIRIUS-Studien mussten bereits **hochdosiert inhalative Kortikosteroide + langwirksame Bronchodilatoren (ICS+LABA)** erhalten - und zwar dauerhaft über einen definierten Zeitraum von 3-12 Monaten vor Studienbeginn. Eine weitere Erhöhung der bestehenden Hochdosen wurde vom G-BA nicht gefordert: *„Für Patienten, die bereits LABA und hochdosiertes ICS erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, ist im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichsthera-*

Siehe Ausführungen zu „Patientenindividuelle Therapieeskalation“ auf Seite 59 ff.

pie keine weitere Therapieeskalation möglich.“ Der G-BA diskutiert eine Dosiserhöhung von ICS nur im Zusammenhang mit einer Eskalationstherapie von Patienten in Stufe 4 die trotz einer Behandlung mit mitteldosiertem ICS weiterhin Exazerbationen haben.

Dies wird durch die GINA Empfehlung gestützt, wonach eine weitere Erhöhung von Hochdosen inhalativer Kortikosteroide als nicht sinnvoll erachtet wird. So wird der höchste klinische Nutzen in niedrigen ICS-Dosen gesehen, und es liegt keine konsistente Evidenz über eine Dosis-Wirkbeziehung vor allem im Hochdosisbereich innerhalb der zugelassenen Dosierungen vor. Eine kurzfristige Vervierfachung der bestehenden ICS Erhaltungsdosis wäre laut GINA möglich, da sich hierbei ein vergleichbarer Effekt bei einer akuten Verschlechterung der Symptome gezeigt hat, wie bei der Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden. Diese kurzfristige Vervierfachung (7-14 Tage) ist jedoch hinsichtlich der zugelassenen Maximaldosen (maximal 2000µg BDP Äquivalent CFC/ Tag) nach oben hin begrenzt und hauptsächlich für Patienten im Bereich von niedrig- bis mitteldosierten ICS zur Erhaltungsdosis untersucht.

Eine bestehende Therapie mit **systemischen Kortikosteroiden (OCS)** konnte in MENSA weitergeführt, erhöht oder reduziert werden, und auch eine neue Therapie mit OCS konnte patientenindividuell nach Einschätzung des Prüfarztes initiiert werden. Ziel der SIRIUS Studie war die Reduktion der OCS-Dosis: In der Optimierungsphase sollte sichergestellt werden, dass Patienten unter Erhaltung der Asthmakontrolle auf die niedrigst-mögliche OCS-Dosis eingestellt werden. Dazu konnten entsprechend des Studienprotokolls sowohl Dosis-Anpassungen nach unten als auch nach oben vorgenommen werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie war eine Erhöhung der OCS-Dosis in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten möglich. Somit war die Weiterführung, die Verringerung als auch die Erhöhung der Dosis oraler Kortikosteroide auch in SIRIUS grundsätzlich möglich. So hat bei insgesamt 16 von 65 Patienten in der Kontrollgruppe (25%) und bei 11 von 67 Patienten in der Mepolizumabgruppe (16%) ein Anstieg der OCS-Dosis zwischen Baseline und Woche 20-24 stattgefunden. In der Optimierungsphase vor Baseline kam es bei insgesamt 31 (23%) Patienten (davon 15 (23%) Patienten aus der Kontrollgruppe und 16 (24%) Patienten aus der Mepolizumabgruppe) zu einem Anstieg der OCS-Dosis. Insgesamt fand jedoch eine signifikante Reduktion der OCS-Dosis unter Mepolizumab-Behandlung statt.

Sowohl in MENSA als auch in SIRIUS hat zudem im Falle einer schweren Exazerbation eine Eskalation der Therapie wie in der ZVT formuliert „...ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig)...“ mit einer OCS Behandlung stattgefunden.

**Tiotropium** war zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien noch nicht für die Behandlung von Asthma zugelassen. Der G-BA betont in seiner Beratung zur Definition der ZVT, dass diese Tatsache im Dossier darzustellen sei, und dass die Gabe von Tiotropium nur eine mögliche Eskalation der Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas ist. Eine vor Studienbeginn bestehende Therapie mit Tiotropium konnte und wurde jedoch patientenindividuell fortgeführt. Darüber hinaus wurde eine Behandlung mit Tiotropium bei einigen Patienten sowohl in MENSA als auch SIRIUS individuell nach Einschätzung des Prüfarztes gestartet.

Eine Therapieeskalation mit **Omalizumab** war aus mehreren Gründen nicht sinnvoll. Omalizumab ist ein Antikörper für die Behandlung von Patienten mit schwerem allergischem Asthma. Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, wie in MENSA und SIRIUS eingeschlossen, besteht keine Zulassung für Omalizumab. Lediglich für Mischformen beider Phänotypen, die für die deutsche Patientenpopulation ca. 24% der Patienten ausmacht, käme diese Therapieeskalation in Betracht. Von den Patienten die vor den Studien (>130 Tage vor Studienbeginn) bereits Omalizumab erhalten haben, hatte ein Großteil (75% MENSA, 82% SIRIUS) der Patienten diese Therapie wegen Unwirksamkeit abgebrochen.

Durch die definierten Ausschlusskriterien von MENSA und SIRIUS konnten Patienten, die in den letzten 130 Tagen Omalizumab erhalten hatten, nicht eingeschlossen werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass Omalizumab-geeignete Patienten aufgrund der generell hohen Krankheitslast bei schwergradigem Asthma in der Vergangenheit Omalizumab-naive verblieben sind.

Weitere Begründungen sind sowohl medizinischer Natur (keine Gabe von zwei monoklonalen Antikörpern bei Asthma) als auch methodischer Natur (Verletzung des doppelblinden Studiendesigns bei Gabe nur im Kontrollarm). Darüber hinaus ist die Gabe von Omalizumab als Bestandteil der ZVT vom G-BA nicht zwingend gefordert, sondern als eine Option dargestellt. Somit konnten geeignete Patienten anstelle von Omalizumab auch mit allen anderen in der ZVT definierten Optionen behandelt werden. Folglich kann dies nicht als Begründung für eine fehlende Umsetzung der ZVT herangezogen werden.

Um für die Nutzenbewertung jedoch die best- und breitestmögliche Evidenz bereitzustellen, hat GSK einen indirekten Vergleich gegenüber Omalizumab eingereicht, in dem sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Endpunkte Exazerbationen und unerwünschte Ereignisse zeigt.

Insgesamt bleibt daher festzustellen, dass die vom G-BA definierte ZVT „patientenindividuelle

*Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie“ wie oben dargestellt, aus Sicht von GSK umgesetzt wurde.*

### **Indirekter Vergleich: Die bestverfügbare Evidenz sollte nach Auffassung von GSK berücksichtigt werden**

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MENSA eine Subpopulation ausgewählt, die sowohl mit Mepolizumab als auch mit Omalizumab hätte behandelt werden können. Diese Population besteht aus Patienten, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes und der ZVT für Mepolizumab, als auch die Voraussetzungen für das Anwendungsgebiet und den Therapiehinweis für Omalizumab erfüllen. Die Selektion einer analogen Subpopulation aus den eingeschlossenen Omalizumab-Studien konnte nicht vorgenommen werden, da die patientenindividuellen Studiendaten nicht verfügbar waren. Entsprechende Anfragen bei den Erstautoren der Primärpublikationen dieser Studien und beim Sponsor über das Portal [www.clinicalstudydatarequest.com](http://www.clinicalstudydatarequest.com) wurden negativ beschieden oder blieben unbeantwortet. Deshalb konnten für Omalizumab nur die publizierten Ergebnisse für die Studienpopulationen im Rahmen des indirekten Vergleichs herangezogen werden.

GSK stimmt dem IQWiG daher zu, dass die Patienten in den Omalizumab-Studien nur teilweise der Fragestellung entsprechen. Um die Nutzenbewertung dennoch auf eine breite Evidenzbasis zu stellen, ist der indirekte Vergleich als bestverfügbare Evidenz aus Sicht von GSK zu berücksichtigen.

Darüber hinaus wurde den Empfehlungen des IQWiG gefolgt und eine neue Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Studie Chanez 2010 aufgrund der Studiendauer ausgeschlossen, sowie die Studie Bousquet 2011 eingeschlossen wurde. Letztere wurde vormals von GSK aufgrund des unverblindeten Studiendesigns ausgeschlossen. Auch hier zeigten sich erneut statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab.

**Weitere Untersuchungen: MEA115661 (open-label extension) sowie DREAM sind nach Auffassung von GSK relevant für die vorliegende Nutzenbewertung**

Siehe Ausführungen zu „Indirekter Vergleich“ auf Seite 73ff.

GSK teilt die Auffassung des IQWiG nicht, nach der die unverblindete Verlängerung MEA115661 der Studien MENSA und SIRIUS als einarmige Verlängerung für vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sei.

In dieser Studie wurde allen Patienten die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben. Diese Behandlung erfolgte im Anschluss an die randomisiert zugewiesene und doppelblinde Behandlung der Vorgängerstudien. Hier zeigte sich eine über die Zeit stabile Exazerbationshäufigkeit bei Patienten, die bereits Mepolizumab erhalten haben. Auch bei den Patienten, die vor der Studie MEA115661 Placebo + Standardtherapie erhalten haben, stabilisierte sich die Exazerbationshäufigkeit nach der anfänglich erwarteten Senkung durch die zusätzliche Behandlung mit Mepolizumab.

Die Tatsache, dass die Studie einarmig war, kann aus Sicht von GSK nicht dazu führen, dass die Studie per se als weitere, unterstützende Evidenz ausgeschlossen wird. So hat der G-BA in früheren Bewertungen (z.B. Vismodegib) bereits einarmige Studien für die Nutzenbewertung als relevant erachtet.

GSK teilt darüber hinaus auch die Auffassung des IQWiG nicht, nach der die Studie MEA112997 (DREAM) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Bei der DREAM Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Dabei wurden die Patienten zu einer der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Mepolizumab 75 mg i.v., Mepolizumab 250 mg i.v., Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v. (jeweils plus Standardtherapie). In der DREAM Studie wurde Mepolizumab ausschließlich intravenös verabreicht, wobei die 75 mg i.v. Dosierung sich als vergleichbar wirksam hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkt von Mepolizumab, der Reduktion von Exazerbationen, wie die beiden höheren Dosierungen 250 mg und 750 mg Mepolizumab erwiesen hat. In der Studie MEA114092 ergab sich eine Äquivalenz von 100 mg s.c. und 75 mg i.v. hinsichtlich der Reduktion der Eosinophilenzahlen im Blut. Zur Bestätigung der äquivalenten klinischen Wirksamkeit im Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt von Mepolizumab, der Reduktion von Exazerbationen, hatte die Studie MENSA sowohl einen 100 mg s.c. Mepolizumab-Arm als auch einen 75 mg i.v. Mepolizumab-Arm. Die Vergleichbarkeit beider Formulierungen wurde gezeigt und die Zulassung der EMA, die unter anderem auf den Studien MENSA und DREAM basiert, bestätigt dies.

Zusätzlich greift GSK den Vorschlag des IQWiG auf, neben den Exazerbationshäufigkeiten auch Nebenwirkungen von DREAM, MEA115661 und MENSA gegenüberzustellen.

Siehe Ausführungen zu "Weitere Untersuchungen" auf Seite 77.

## Fazit

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die in der ZVT geforderten patientenindividuellen Therapie- eskalationen vor und während der Studien stattgefunden haben und damit die ZVT aus Sicht von GSK umgesetzt wurde. Daher liegt mit MENSA und SIRIUS, dem indirekten Vergleich, so- wie den Ergebnissen weiterer Untersuchungen von MEA115661 sowie DREAM eine umfassen- de Evidenz vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT relevant ist.

Basierend auf dieser Evidenz zeigte sich für 11 patientenrelevante Endpunkte der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei Nebenwirkungen ein statistisch signifi- kanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber der ZVT. Insgesamt lässt sich darauf ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der ZVT ableiten. Im indirekten Vergleich zeigte sich für die Endpunkte Exazerbationen und Studienabbruch wegen uner- wünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter ( $p < 0,05$ ) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab. Damit konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepoli- zumab im Vergleich zu Omalizumab nachgewiesen werden.

Die vorliegende Stellungnahme ist wie folgt gegliedert: Zunächst möchten wir auf das klinische Entwicklungsprogramm von Mepolizumab, den in der Indikation bestehenden therapeutischen Bedarf sowie auf die Umsetzung der ZVT eingehen. Danach diskutieren wir den indirekten Ver- gleich sowie den Umgang mit den im Dossier unter „weitere Untersuchungen“ eingereichten Studien. Nachfolgend nehmen wir zu weiteren Punkten Stellung.

## Inhaltsverzeichnis

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten 2

Zusammenfassung 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Nach Auffassung von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) wurde die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierte zweckmäßige Vergleichstherapie eindeutig umgesetzt. ....	3
Indirekter Vergleich: Die bestverfügbare Evidenz sollte nach Auffassung von GSK berücksichtigt werden.....	6
Weitere Untersuchungen: MEA115661 (open-label extension) sowie DREAM sind nach Auffassung von GSK relevant für die vorliegende Nutzenbewertung .....	7
Fazit.....	8
Inhaltsverzeichnis .....	9
Tabellenverzeichnis .....	11
Abbildungsverzeichnis .....	12
Einleitung.....	12
Klinisches Entwicklungsprogramm Mepolizumab .....	12
Therapeutischer Bedarf .....	16
Patientenindividuelle Therapieeskalation .....	17
Therapieeskalation mittels Dosiserhöhung der ICS und LABA .....	19
Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS.....	22
OCS in SIRIUS.....	24
Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium .....	27
Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab.....	29
Indirekter Vergleich – Omalizumab-Studiendaten.....	31
Indirekter Vergleich – Auswahl der Omalizumab-Studien .....	32
Indirekter Vergleich – Recherche.....	34
Weitere Untersuchungen .....	35
GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	39
Versorgungsanteile .....	42

Studiendauer .....	43
Einbindung medizinisch-fachlicher Berater .....	43
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	45
Literaturverzeichnis	46
Anhang	52
ZVT	52
Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – ITC	53
Suchstrategie - bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – ITC	53
Ergebnis der bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – ITC	54
Weitere Untersuchungen	57
Weitere Untersuchungen - MEA115661	57
Anhang A.1.1 Endpunkt: Mortalität – MEA115661 .....	57
Anhang A.1.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse - MEA115661 .....	57
Anhang A.1.3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - MEA115661	57
Anhang A.1.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - MEA115661 .....	58
Anhang A.1.5 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - MEA115661 .....	58
Anhang A.2 Weitere Untersuchungen – MEA112997 (DREAM) .....	60
Anhang A.2.1 Endpunkt: Mortalität - MEA112997 (DREAM) .....	60
Anhang A.2.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse - MEA112997 (DREAM) .....	60
Anhang A.2.3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - MEA112997 (DREAM) .....	61
Anhang A.2.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - MEA112997 (DREAM) .....	

.....	61
Anhang A.2.5 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - ME A11296297 (DREAM) .....	62
.....	62

**Tabellenverzeichnis**

<a href="#"><u>Tabelle 1: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sensitivitätsanalyse 2 (ITC)</u></a> .....	75
<a href="#"><u>Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Nebenwirkungen in den Studien ME A115588 (MENSA), ME A112997 (DREAM), ME A115561</u></a> .....	79
<a href="#"><u>Tabelle 3: Spanne der minimal und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient in Euro</u></a> .....	84
<a href="#"><u>Tabelle 4 (Anhang): Ergebnisse für OCS–Veränderung –ITT-ZVT-Population</u></a> .....	93
<a href="#"><u>Tabelle 5 (Anhang): Übertragung des Wong-Suchfilters in die ProQuest-Suchoberfläche</u></a> .....	94
<a href="#"><u>Tabelle 6 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE und MEDLINE In-Process - ITC</u></a> .....	95
<a href="#"><u>Tabelle 7 (Anhang): Ergebnis der bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - ITC</u></a> .....	96
<a href="#"><u>Tabelle 8 (Anhang): Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016 neu dazugekommen sind</u></a> .....	97
<a href="#"><u>Tabelle 9 (Anhang): Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016, bedingt durch Titeländerung, nicht mehr enthalten sind</u></a> .....	98
<a href="#"><u>Tabelle 10 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität - AT Population</u></a> .....	99
<a href="#"><u>Tabelle 11 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - AT Population on treatment</u></a> .....	99

<p><a href="#">Tabelle 12 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - AT Population on treatment</a>.....100</p> <p><a href="#">Tabelle 13 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - AT Population</a>.....101</p> <p><a href="#">Tabelle 14 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - AT Population on treatment</a>.....101</p> <p><a href="#">Tabelle 15 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Safety-Population</a> 103</p> <p><a href="#">Tabelle 16 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Safety-Population on treatment</a> .....103</p> <p><a href="#">Tabelle 17 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population on treatment</a> .....104</p> <p><a href="#">Tabelle 18 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Safety-Population</a> .....104</p> <p><a href="#">Tabelle 19 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Safety-Population</a>.....105</p> <p><b>Abbildungsverzeichnis</b></p> <p><a href="#">Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - MEA115561</a> ..... 78</p>	
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Für die Definition und Konkretisierung der ZVT für die vorliegende Bewertung haben mehrere Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden, um die ZVT bestmöglich umzusetzen. Jeder in den Beratungsdokumenten enthaltene Hinweis des G-BA zur Umsetzung der ZVT sowie zur Darstellung und Erläuterung im Dossier wurde aus Sicht von GSK berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund war die Bewertung des IQWiG, insbesondere die Nichtberücksichtigung der vorliegenden Evidenz, aus Sicht von GSK überraschend. Vor allem, da die Kritik des IQWiG bei einigen Punkten, z.B. zu Omalizumab und den ICS Hochdosen, weder der Definition des G-BA, noch dem medizinisch-wissenschaftlichen Vorgehen entspricht. Zu diesen Punkten möchten wir</p>	

im Nachfolgenden ausführlich Stellung nehmen. Zu Beginn stellen wir dafür das klinische Entwicklungsprogramm von Mepolizumab dar, um die Umsetzung der patientenindividuellen Therapieeskalationen einordnen zu können, die sich in den spezifischen Einschlusskriterien der Studien MENSA und SIRIUS widerspiegeln.

### **Klinisches Entwicklungsprogramm Mepolizumab**

Die erste groß angelegte klinische Studie<sup>(1)</sup>Flood-Page et al. 2007) bei symptomatischen Patienten mit moderatem Asthma zeigte keine signifikanten Unterschiede von Mepolizumab gegenüber Placebo jeweils plus Standardtherapie. Eine numerische Reduktion der Exazerbationen gab einen Anhaltspunkt für einen Effekt von Mepolizumab. Aus pathophysiologischer Perspektive erschien dies auch sinnvoll, da Exazerbationen mit einer eosinophilen Entzündung der Atemwege assoziiert sind und die eosinophilen Granulozyten in Sputum und Blut bei Patienten, die Mepolizumab erhalten hatten, in der Studie stark gesunken waren. Daraus folgerten die Autoren, dass Mepolizumab für die Gesamtpopulation der Asthmatiker auf Endpunkte wie Lungenfunktion, Symptomatik und Lebensqualität nur geringfügigen Nutzen zeigt, jedoch in einer Patientengruppe, die trotz dauerhafter Therapie mit ICS exazerbiert und eine eosinophile Entzündung der Atemwege aufweist, von Nutzen sein kann.

Basierend auf diesen Beobachtungen wurden 2 kleine klinische Studien (<sup>2</sup>Haldar et al. 2009; <sup>3</sup>Nair et al. 2009) mit Mepolizumab (750mg) vs. Placebo jeweils plus Standardtherapie an einer stärker selektierten Patientenpopulation (hochdosiertes ICS;  $\geq 2$  schwere Exazerbationen und/oder OCS; Sputumeosinophile  $>3\%$ ) durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie von Haldar et al. war die Reduktion von Exazerbationen, der Studie von Nair et al. die Einsparung von oralen Kortikosteroiden, die bei schweren Asthmatikern häufig zur Asthmakontrolle nötig und sehr oft mit Nebenwirkungen verbunden sind. Die primären Endpunkte beider Studien wurden erreicht. Die Exazerbationsrate sank signifikant unter der Behandlung mit Mepolizumab um etwa 50% und auch OCS konnte um etwa 35% reduziert werden. Auch sekundäre Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten ein Therapieansprechen, Lungenfunktion und Symptomscores jedoch nicht. Diese Ergebnisse bedurften weiterer Überprüfung an größeren Patientenzahlen. Auch die Fragen nach der Dosis, der Charakterisierung der eosinophilen Entzündung und im besten Fall eines Markers, der ein Ansprechen auf Mepolizumab vorhersagen kann, waren noch nicht eindeutig geklärt.

Aus diesem Grund wurde die vierarmige Studie DREAM (Placebo, 75mg, 250mg, 750 mg Mepolizumab i.v. – jeweils plus Standardtherapie) (<sup>4</sup>Pavord et al. 2012) aufgesetzt. Die Einschluss-

kriterien grenzten die Patientenpopulation noch weiter ein (Hochdosis ICS mindestens eine weiteren Asthmakontrollmedikation und ggf. OCS dauerhaft). Wie auch in Haldar et al. (<sup>2</sup>Haldar et al. 2009), mussten die Patienten mindestens 2 schwere Exazerbationen in den 12 Monaten vor der Studie erlitten haben. Die eosinophile Natur der Entzündung der Atemwege musste durch mindestens einen Parameter (Sputumeosinophile  $\geq 3\%$ , FeNO  $\geq 50$ ppb, Bluteosinophile  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l, dokumentierte sofortige Verschlechterung der Asthmakontrolle bei Reduktion der Kortikosteroiddosis um mindestens 25%) belegt werden.

Primärer Endpunkt der DREAM- Studie war die Reduktion schwerer Exazerbationen. Mepolizumab führte dabei in allen drei Wirkstärken (75mg, 250mg, 750mg) zu einer annähernd gleichen Senkung um etwa 50% gegenüber Placebo jeweils plus Standardtherapie. Damit wurde als wirksame Dosis 75mg i.v. identifiziert. Alle anderen Endpunkte fielen numerisch zu Gunsten von Mepolizumab aus, zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. Als bester Prädiktor für das Ansprechen von Mepolizumab stellten sich Bluteosinophile  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l bei Studieneinschluss bzw.  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l in den 12 Monaten vor Studienbeginn heraus (<sup>4</sup>Pavord et al. 2012; <sup>5</sup>Katz et al. 2014).

Damit war die geeignete Patientenpopulation gefunden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Behandlung mit Mepolizumab profitieren kann. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Randomisierungskriterien von MENSA und SIRIUS wurden von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als adäquat anerkannt (<sup>6</sup>Food and Drug Administration (FDA) 2015).

Konkret waren in MENSA und SIRIUS Patienten eingeschlossen, die trotz der optimierten Hochdosistherapie, bestehend aus den zu Studienbeginn verfügbaren und für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zugelassenen und eskalierten Therapieoptionen (Hochdosis ICS, weitere Asthmakontrollmedikation und ggf. OCS; Tiotropium hatte zum Zeitpunkt der Studien keine Zulassung für die Behandlung von Asthma), eine fixe Obstruktion aufwiesen und häufige schwere Exazerbationen erlitten und/oder auf die Dauerbehandlung mit OCS für ihr Asthma angewiesen waren.

In beiden Studien wurden zudem nur Patienten mit zugrunde liegender eosinophiler Entzündung des Asthmas eingeschlossen, die, wie in der DREAM Studie ermittelt, Bluteosinophilenwerte von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn oder einen Wert von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l bei Studienbeginn aufwiesen. Zudem musste die vor Studienbeginn optimierte Hochdosistherapie mit ICS in mindestens der gleichen Dosierung über den Verlauf der Studien aufrecht erhalten werden. Eine Reduktion war laut Protokoll nicht vorgesehen, um in den Studien eine Verschlechterung der Patienten allein durch die Reduktion der bestehenden Medikation auszu-

schließen (<sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die in MENSA und SIRIUS eingeschlossenen Patienten bereits bei Studienbeginn mit einer individuell austitrierten Hochdosistherapie behandelt wurden. Die Anpassung der geforderten Standardtherapie (Einschlusskriterien) im Verlauf des klinischen Entwicklungsprogramms von Mepolizumab beginnend bei einer mittleren Dosis ICS in Flood-Page et al. hin zu einer Hochdosis ICS-Gabe in Haldar et al. und Nair et al. und weiter bis zu einer Hochdosis ICS und gleichzeitiger weiterer Asthmakontrollmedikation wie LABAs und/oder OCS in DREAM, MENSA und SIRUS verdeutlicht dies. Eine weitere Eskalation der Therapie war daher, mit Ausnahme der Behandlung von Exazerbationen, bei diesen Patienten nicht sinnvoll möglich. Die Betrachtung der Patientencharakteristika zu Baseline untermauern diese in der Vergangenheit stattgefundene Eskalation der Therapie, da die in beiden Studien eingeschlossenen Patienten eine im Schnitt 20-jährige Asthma-Historie aufwiesen (vgl. Dossier Tabelle 4-19). Die Tatsache, dass eine lange Erkrankungs- und Behandlungshistorie vorliegt, lässt darauf schließen, dass bei Patienten, die allgemein eine hohe Krankheitslast aufweisen, bereits vor Studienbeginn ein Großteil der individuellen Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft war. Dieser Argumentation ist der G-BA bereits in früheren Verfahren gefolgt (<sup>9</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

Ein weiterer Beleg, dass Patienten der MENSA Studie gemäß ihrem jeweiligem Schweregrad des schweren Asthmas, ermittelt durch das Auftreten schwerer Exazerbationen, bereits vor der Studie individuell eskaliert waren zeigt eine *post-hoc* Analyse dieser Studie (<sup>10</sup>Albers et al. 2016). Untersucht wurde die Anzahl der Asthmakontrollmedikationen, Aussagen zur Krankheitslast und zum Schweregrad des Asthmas. Patienten mit hochdosiertem ICS und einer weiteren Asthmakontrollmedikation + Placebo zeigten im Verlauf der Studie weniger schwere Exazerbationen als Patienten, die mit hochdosierten ICS und zwei und/oder mehr Asthmakontrollmedikationen plus Placebo behandelt wurden. Mepolizumab führte konsistent zu einer Reduktion der Exazerbationsrate unabhängig von Art und Anzahl der Asthmakontrollmedikation gegenüber Placebo plus Standardtherapie. Diese Reduktion war bei Patienten mit einer höheren Anzahl an Asthmakontrollmedikationen ausgeprägter als bei Patienten mit geringerer Anzahl.

Schließlich ist festzuhalten, dass für diese Patientenpopulation mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma die von der GINA empfohlenen Therapieziele, das Anstreben von Symptomkontrolle, die Vermeidung von Exazerbationen und die Vermeidung von Nebenwirkungen v.a. von systemischen Kortikosteroiden adressiert (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016) und durch Mepolizumab signifikant verbessert wurden (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Die überzeugenden Studienergebnisse von Mepolizumab wurden kürzlich auch durch die Zulassungsbehörden, die medizinische Fachwelt und weitere Medien anerkannt. So zeichnete die FDA Mepolizumab als *Novel Drug* aus. Die FDA charakterisiert *Novel Drugs* als innovative Produkte, die dabei helfen, die klinische Versorgung auf eine andere Ebene zu bringen sowie sich meistens auf Gebiete mit hohem medizinisches Bedarf konzentrieren. Nucala® ist laut FDA außerdem das erste Produkt dieser Klasse (First-In-Class)<sup>(13)</sup> Food and Drug Administration (FDA) 2016). Auch die EMA führt Mepolizumab in ihrem Statement bzgl. der Humanarzneimittelhighlights 2015 auf. In diesem Rahmen gehört Nucala® zu den Medikamenten mit einer neuen aktiven Substanz, welche laut EMA in der Regel das Potenzial haben, unerfüllte medizinische Bedürfnisse abzudecken <sup>(14)</sup>European Medicines Agency (EMA) 2016). Internationale Publikationen, wie z.B. Chung <sup>(15)</sup>Chung 2015) stellen Mepolizumab als neuartige Therapie heraus, die einen Nutzen für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma haben kann. Darüber hinaus berichteten auch deutsche Medien wie das *arznei-telegramm*® positiv über Mepolizumab im zugelassenem Anwendungsgebiet als neuartige Therapieoption unter den bisher begrenzten Möglichkeiten, die als Zusatz bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma trotz hoher Kortikosteroide und mindestens einer weiteren Erhaltungstherapie die Rate der Asthmaexazerbationen senkt. <sup>(16)</sup>Arznei-Telegramm (AT) 2016).

Die aktuellen Empfehlungen für die Asthmabehandlung zeigen für Patienten mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen nur begrenzte Wahlmöglichkeiten auf. Diese Patienten sind neben einer Therapie mit hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden (oral, i.v., i.m.) ausgesetzt. Systemische Kortikosteroide sind zwar für viele Patienten mit schwerem Asthma von Nutzen. Jedoch weisen diese Patienten, zum Teil auch trotz einer Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, häufige Exazerbationen auf. Bei allen Patienten besteht hingegen das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Das Anstreben der Asthmakontrolle sollte daher – wenn immer möglich – ohne systemische Kortikosteroide bzw. sonst mit der niedrigsten gerade noch wirksamen Dosis erfolgen <sup>(17)</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016).

Mepolizumab (Nucala®) stellt die erste gezielte Therapieoption als Zusatzbehandlung für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma dar. Mepolizumab kann bei diesen Patienten deutlich die Rate an Exazerbationen senken, die gesundheitsbezogene Lebensqualität,

die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion dieser Patienten verbessern und eine Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bewirken (<sup>18</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016; <sup>19</sup>Ortega et al. 2016).

### **Patientenindividuelle Therapieeskalation**

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 10 fest:

*„Die Studien MENSA und SIRIUS sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit verschiedenen von G-BA genannten Optionen nicht geeignet.“*

GSK teilt die Auffassung des IQWiG nicht, wonach eine patientenindividuelle Therapieeskalation vor und während der Studien MENSA und SIRIUS nicht stattgefunden habe. Sofern dies bei den jeweiligen Patienten auf Grund ihrer bestehenden Behandlung überhaupt noch möglich war, hat eine patientenindividuelle Therapieeskalation sowohl vor als auch während der Studien stattgefunden. Zur Konkretisierung der ZVT hat GSK mit dem G-BA weiterführende Beratungsgespräche geführt, die bei der Bewertung des IQWiG aus unserer Sicht nicht vollständig berücksichtigt wurden.

Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt definiert:

*„patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“*

Laut G-BA ist die Formulierung „patientenindividuelle Therapieeskalation“ wie folgt zu interpretieren:

*„(...) ausgehend von der Behandlung mit ICS und LABA [gibt es] für Patienten im Anwendungsgebiet schweres eosinophiles Asthma verschiedene Möglichkeiten einer Therapieeskalation bei unzureichender Symptomkontrolle [...]. Dazu zählen eine Dosiserhöhung der ICS und LABA, die zusätzliche Gabe von OCS oder Tiotropium sowie ggf. die zusätzliche Gabe von Omalizumab bei Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas. Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich keine klare Empfehlung für eine bestimmte Therapieeskalation; bei der Therapieentscheidung sind die jeweiligen Patientencharakteristika (z.B. Unverträglichkeiten gegen bestimmte Wirkstoffe oder Dosierungen) zu berücksichtigen.“* (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

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.

Detaillierte Ausführungen bzgl. der Umsetzung der patientenindividuellen Therapieeskalation sind den Antworten des G-BA zu den jeweiligen einzelnen Aspekten zu entnehmen:

- „Therapieeskalation mittels Dosiserhöhung der ICS und LABA“,
- „Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS“,
- „OCS in SIRIUS“,
- „Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium“ und
- „Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab“

Eine Behandlung mit Theophyllin anstelle der LABA wird vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Der G-BA weist darauf hin, dass *„sofern Patienten in den Studien zusätzlich zu den von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffen (ICS + LABA +/- OCS, ggf. +/- Omalizumab) noch weitere Arzneimittel erhalten haben“*, dies im Dossier entsprechend darzulegen und zu begründen ist. Dabei ist unter anderem die Verteilung dieser zusätzlichen Behandlungen zwischen den Studienarmen zu diskutieren.“ (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015) (vgl. Dossier Modul 3.1).

Der G-BA führt in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 17. Juli 2015 weiter aus:

*„Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie“* (<sup>21</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Hinsichtlich der Nichteignung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie führt der G-BA weiter aus, *„dass ein Placebo-Vergleich in der Studie nur bei Ausreizung aller möglichen Optionen der Therapieeskalation zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas als angemessen anzusehen ist“* (<sup>21</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Dementsprechend sei im Dossier zu begründen und darzustellen, dass und warum keine weitere Therapieeskalation zu Studienbeginn bzw. im Studienverlauf möglich sei (<sup>21</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Das IQWiG kritisiert, dass *„(...) gemäß Zulassung eine kurzfristige ICS-Dosiseskalation etwa für Fluticason bis zu 2000 µg/Tag z. B. bei einer Verschlechterung von Symptomen möglich (...)“* sei. Zu dieser Thematik hat ebenfalls eine Anfrage beim G-BA zur Konkretisierung stattgefunden. Die Aussage des G-BA war, dass für Patienten, die bereits LABA und hochdosiertes ICS erhalten und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieeskalation möglich ist (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Darüber hinaus konkretisiert der G-BA folgendes: *„Bei der Formulierung des geplanten Anwendungsgebiets werden aus Sicht des G-BA beispielweise auch Patienten der Stufe 4 umfasst, die unter der Behandlung mit LABA und mitteldosierten ICS weiterhin Exazerbationen haben und daraufhin in der Eskalationstherapie eine Dosiserhöhung der ICS erhalten.“* (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015)). Durch die Einschlusskriterien von MENSA und SIRIUS (ITT-ZVT-Population) die eine Therapie mit hochdosierten ICS

<p>und LABA erforderten, war diese Eskalationsmöglichkeit bereits ausgeschöpft. Eine Reduktion der Standardtherapie war laut Protokoll in beiden Studienarmen ausgeschlossen.</p> <p>Zu Omalizumab als Option der patientenindividuellen Therapieeskalation konkretisiert der G-BA weiter: „Diese Patienten können jedoch auch alternativ mit anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschriebenen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden“ (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Der G-BA betont in seiner Beratung zur Definition der ZVT, dass diese Tatsache im Dossier darzustellen sei, und dass die Gabe von Tiotropium nur eine mögliche Eskalation der Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas ist (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p> <p>Da Omalizumab, wie auch Tiotropium („aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich keine klare Empfehlung für eine bestimmte Therapieeskalation“), vom G-BA nur als jeweils eine mögliche jedoch nicht mit „und“ verknüpfte Eskalationen benannt wurden, stellt bereits allein die Behandlung einer schweren Exazerbation durch den kurzzeitigen Einsatz von OCS („[...] ggf. OCS (kurzzeitig)“) eine Eskalation der Therapie dar. Diese ist wann immer nötig bei einer Exazerbation erfolgt. (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p> <p>Im Nachfolgenden möchten wir detailliert auf die einzelnen Komponenten der patientenindividuellen Therapieeskalation und die jeweilige Umsetzung dieser eingehen.</p>	
<p><b>Therapieeskalation mittels Dosiserhöhung der ICS und LABA</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Eine Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wäre eine Dosiserhöhung der ICS und der LABA. Hierzu gibt der pU an, dass mit der Erfüllung der Einschlusskriterien – ICS-Dosis bei Studieneinschluss <math>\geq 880 \mu\text{g}/\text{Tag}</math> Fluticasonpropionat oder Vergleichbares bzw. höchste zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land für die ICS/LABA-Fixkombination – die Möglichkeit einer Dosiseskalation für alle Patienten bereits ausgeschöpft war.</i></p> <p><i>In Bezug auf die Dosiseskalation der langfristigen ICS-Erhaltungstherapie wird die Einschätzung des pU geteilt. Jedoch ist gemäß Zulassung eine kurzfristige ICS-Dosiseskalation etwa für Fluticason bis zu <math>2000 \mu\text{g}/\text{Tag}</math> z. B. bei einer Verschlechterung von Symptomen möglich [6]. Diese Art der Therapieeskalation war in der Studie MENSA nicht vorgesehen und es ist nicht ersichtlich, inwiefern sie Studienpatienten nach individueller Erwägung zur Verfügung stand. Somit wird angenommen, dass diese Option einer temporären Therapieeskalation in der Studie MENSA nicht zur Anwendung kam.“</i></p>	<p>In der MENSA-Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie untersucht. Die Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie hochdosierte ICS (mindestens <math>880 \mu\text{g}</math> Fluticason pro Tag oder äquivalent) erhalten. Es ist jedoch weder den Angaben im Dossier noch dem Studienbericht zu entnehmen, welche konkreten ICS-Dosen die Patienten zum Studieneinschluss bzw. während der Studie bekamen und inwieweit es den Patienten möglich war, die Dosis der ICS bei Verschlechterung des Zustandes entsprechend</p>

Das IQWiG teilt die Beurteilung von GSK, dass eine Eskalation der langfristigen Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS aufgrund der Einschlusskriterien zu Studienbeginn von MENSA und auch SIRIUS bereits ausgeschöpft war. Diese Hochdosis der ICS sowie der weiteren Dauerbehandlungen musste zudem über den gesamten Verlauf beider Studien aufrechterhalten werden, um mögliche Verzerrungen durch deren Absenkung auszuschließen. Eine Ausnahme stellt dabei die OCS-Gabe in der SIRIUS Studie dar, da das Ziel der Studie eine Reduktion der OCS-Dosis war.

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, dass in GINA und in der internationalen Empfehlungen der ERS/ATS für schweres Asthma (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016; <sup>22</sup>Chung et al. 2013) unterschiedliche Werte für den Dosisbereich hochdosierter ICS angegeben sind. So ist laut GINA beispielsweise für Fluticasonpropionat (FP) von Hochdosis bereits ab einer Dosis von >500µg/Tag die Rede, in den ATS/ERS Empfehlungen jedoch von ≥1000µg/Tag, was der zugelassenen Maximaldosis von FP für die Dauerbehandlung entspricht.

Das IQWiG hatte jedoch auch eine kurzfristige Dosiserhöhung der ICS (auf 2000µg FP) als mögliche Eskalation angeführt. Diese Auslegung des IQWiG der ZVT teilt GSK aus verschiedenen Gründen nicht.

Einerseits soll an dieser Stelle noch einmal auf den Wortlaut der ZVT hingewiesen werden:

*„...patientenindividuelle Eskalation der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA ggf. mit OCS (kurzzeitig) in der niedrigst- wirksamen Dosis...“*

sowie auf die G-BA Beratung zur Konkretisierung dieses Wortlauts:

*„Für Patienten, die bereits LABA und hochdosiertes ICS erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, ist im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieeskalation möglich. (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).“*

Daraus geht hervor, dass sich der ZVT Wortlaut auf die Eskalation einer mittleren Dosis auf eine hohe Dosis der ICS-Erhaltungstherapie bezieht. Die vom IQWiG aufgeführte Interpretation als *„Option einer temporären Therapieeskalation“* kann somit nicht geteilt werden.

Darüber hinaus diskutiert der G-BA eine Dosiserhöhung von ICS nur im Zusammenhang mit einer Eskalationstherapie von Patienten in Stufe 4 die unter der Behandlung von mitteldosiertem ICS weiterhin Exazerbationen haben.

*„Bei der Formulierung des geplanten Anwendungsgebiets werden aus Sicht des G-BA beispielsweise auch Patienten der Stufe 4 umfasst, die unter der Behandlung mit LABA und mitteldosier-*

anzupassen. Laut Fachinformation ist es möglich, die Dosen der ICS z. B. bis auf 2000 µg Fluticason am Tag zu erhöhen, jedoch wird darauf hingewiesen, dass Tagesdosen oberhalb von 1000 µg nicht regelhaft längerfristig eingesetzt werden sollten. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass entsprechende hohe ICS-Dosen ausschließlich kurzfristig zur Behandlung der Patienten bei Verschlechterung von Asthma-Symptomen bzw. bei Auftreten von Exazerbationen angewendet werden. Auch wenn Unsicherheiten bestehen, ob in der Studie die Möglichkeit einer kurzfristigen Erhöhung der ICS-Dosis bei Bedarf für Patienten bestand, wird angenommen, dass für die Mehrheit der Patienten tatsächlich die bestehende ICS-Therapie ausgeschöpft war.

ten ICS weiterhin Exazerbationen haben und daraufhin in der Eskalationstherapie eine Dosiserhöhung der ICS erhalten.“ (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

GSK möchte die Interpretation des IQWiG dennoch aufgreifen, da sich diese Option einer kurzfristigen Verdoppelung der ICS Dosis auf bis zu 2000µg in der Fachinformation von Flutide (<sup>23</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016) findet. Andere Fachinformationen wie z.B. die von Budesonid oder Beclometasondipropionat CFC enthalten diese kurzfristige Erhöhung hingegen nicht (<sup>24</sup>Astellas Pharma GmbH 2014; <sup>25</sup>Orion Pharma 2015).

Empfehlungen, z.B. der BTS Guideline aus England von 1995 enthielten eine kurzfristige Verdoppelung der ICS Dosis zur Behandlung einer akuten Verschlechterung der Symptomatik. Dieses Vorgehen ist mittlerweile jedoch obsolet und wird entsprechend nicht mehr in der BTS Guideline, der GINA und der abgelaufenen nationalen Versorgungsleitlinie empfohlen (<sup>26</sup>Harrison et al. 2004; <sup>17</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016). Einige Studien, zusammengefasst in einem Cochrane Review, haben gezeigt, dass eine Verdoppelung der bestehenden ICS Erhaltungsdosis keinen Vorteil bezogen auf die Verhinderung einer OCS-pflichtigen Exazerbation gegenüber der Beibehaltung der Erhaltungsdosis bringt (<sup>27</sup>Quon et al. 2010; <sup>26</sup>Harrison et al. 2004). Eine kurzfristige Vervierfachung der bestehenden ICS Erhaltungsdosis wäre z.B. laut GINA möglich, da sich hierbei ein vergleichbarer Effekt bei einer akuten Verschlechterung der Symptome gezeigt hat, wie bei der Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden. Diese kurzfristige Vervierfachung (7-14 Tage) ist jedoch hinsichtlich der Maximaldosen (maximal 2000µg BDP Äquivalent CFC/ Tag) nach oben hin begrenzt und hauptsächlich für Patienten im Bereich von niedrig- bis mitteldosierten ICS zur Erhaltungsdosis untersucht (<sup>17</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016; <sup>28</sup>Oborne et al. 2009). Für eine weitere Dosis Eskalation von Patienten, die bereits Hochdosis ICS erhalten, liegen keine belastbaren Daten vor. Führt man sich die Einschlusskriterien für Patienten der beiden Studien MENSA und SIRIUS mit ICS-Erhaltungsdosen sowohl vor als auch während der Studien von ≥880µg FP Äquivalent pro Tag vor Augen, läge eine Vervierfachung weit über den in den Fachinformationen angegebenen und von der GINA und NVL empfohlenen Höchstmengen. (<sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). An dieser Stelle sei auch noch einmal, wie im Dossier (Kapitel 3.1.2) dargestellt, auf die abflachende Dosis-Wirkungsbeziehung von ICS im Hochdosisbereich hingewiesen.

Des Weiteren wollen wir darauf verweisen, dass die Mehrheit der Patienten eine fixe Kombination aus ICS und LABA erhalten hat (<sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Im Falle einer Vervierfachung der bestehenden Dosis wäre damit nicht nur das ICS, sondern auch die Dosis des LABAs weit über die Maximaldosierungen hinaus angestiegen, was

<p>Nebenwirkungen wie Tremor, Tachykardie und Unruhe sehr wahrscheinlich gemacht hätte (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Mit einer Umstellung auf Monosubstanzen hätte dies zwar umgangen werden können, dies hätte jedoch alle Vorteile der fixen Kombinationen wie Adhärenz, Vermeidung von Polypharmazie und nur einem Inhalator, weswegen fixe Kombinationen eingeführt wurden, ausgehebelt. Zudem bestünde auch in diesem Fall die Problematik der Überschreitung der Maximaldosierungen der ICS.</p> <p>Die jedoch präferierte Behandlung der akuten Verschlechterung der Symptomatik stellt neben schnellwirksamen Betamimetika, falls diese nicht die erhoffte Symptomverbesserung bringen, der rasche und kurzfristige Einsatz von OCS dar, wie unter anderem aus den Empfehlungen der GINA hervorgeht und sich z.B. im aktuellen Asthmanotfallplan der Atemwegsliga wiederfindet („Nehmen Sie eine Kortisontablette ein“) (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016; <sup>29</sup>Deutsche Atemwegsliga e.V. 2015). Die orale/systemische Gabe ist zudem unabhängig vom inspiratorischen Fluss des jeweiligen Asthmapatienten. Während einer Exazerbation ist dieser durch die Obstruktion vermindert.</p> <p>Dieses Vorgehen - Gabe von SABA gefolgt von OCS wenn nötig - ist im Bedarfsfall in den Studien MENSA und SIRIUS erfolgt - bei Patienten, die bereits OCS dauerhaft erhalten haben, war mindestens eine Verdoppelung der bestehenden OCS Dosis zur Behandlung der Exazerbation in den Studienprotokollen gefordert -, so dass eine patientenindividuelle Eskalation der Therapie im Sinne der vom G-BA bestimmten ZVT „...patientenindividuelle Eskalation der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA <b>ggf. mit OCS (kurzzeitig)</b> in der niedrigst wirksamen Dosis...“ stattgefunden hat.</p>	
<p><b>Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur OCS-Gabe in der MENSA-Studie auf Seite 10 fest:</p> <p><i>„In der Studie MENSA erhielten ca. 25 % der Patienten eine OCS-Erhaltungstherapie bei Studieneinschluss. Im Laufe der Behandlungsphase stieg der Anteil der Patienten mit OCS-Einnahme an. Es gibt jedoch keine Angaben, ob es sich dabei um OCS als Erhaltungstherapie oder als Exazerbationsbehandlung handelt. Der pU selber führt diesen Anstieg jedoch auf die Behandlung von Exazerbationen zurück und beschreibt auch explizit, dass eine OCS-Gabe zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt war. Bei den Einschlusskriterien der Studien für den indirekten Vergleich (im Abschnitt 4.3.2.1.1.2) beschreibt er andererseits, dass in der Studie MENSA eine stabile OCS-Dosierung während der Studie bestanden habe. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Angaben bleibt daher unklar, ob eine Therapieeskalation durch den Beginn einer OCS-Erhaltungstherapie in der Studie möglich war. Nachvollziehbar ist lediglich, dass</i></p>	<p>Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird jedoch nur eine Gabe der OCS über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch als eine weitere Add-on-Medikation für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie angezeigt sein. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der Nebenwirkungen der OCS, diese so gering wie</p>

*OCS für eine kurzfristige Behandlung von Exazerbationen zur Verfügung stand.“*

Somit folgt das IQWiG der Argumentation, wonach OCS als Eskalation der Therapie für eine kurzzeitige Behandlung von Exazerbationen zur Verfügung stand.

Neue Analysen, die im Rahmen dieser Stellungnahme zu MENSA angefertigt wurden, verdeutlichen dies und ergänzen die fehlenden Angaben (<sup>30</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabellen 30.047, 30.048).

Von den ca. 25 % (n=93) der Patienten, die eine OCS-Erhaltungstherapie bei Studieneinschluss erhalten haben, haben insgesamt 59% (n=55) eine – im Vergleich zu Baseline – höhere OCS-Dosis im Laufe der Studie erhalten. Dies entsprach 70% (n=30) der Patienten der Kontrollgruppe und 50% (n=25) der Patienten aus der Mepolizumabgruppe. Insgesamt kam es bei diesen 55 Patienten zu 330 Perioden eines erhöhten OCS-Verbrauchs, der im Schnitt bei ca. 6 Perioden pro Patient in beiden Gruppen lag und in mehr als 80% der Fälle auf die Behandlung einer Exazerbation zurückzuführen war. Von den ca. 75 % der Patienten, die keine OCS-Erhaltungstherapie bei Studieneinschluss erhalten haben (n=360), haben insgesamt 38% (n=101) eine OCS-Therapie im Laufe der Studie erhalten. Dies entsprach 49% (n=65) der Patienten der Kontrollgruppe, sowie 27% (n= 36) der Patienten der Mepolizumabgruppe. Insgesamt kam es bei diesen 101 Patienten zu 436 Perioden, in denen OCS angewendet wurde – im Schnitt 4,9 Perioden pro Patient aus der Kontrollgruppe bzw. 3,3 Perioden pro Patient aus der Mepolizumabgruppe. In fast 90% der Fälle war dies auf die Behandlung einer Exazerbation zurückzuführen. Weiterführende Daten zu den Gründen einer OCS Gabe, die nicht mit einer Exazerbation assoziiert war, wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben. Aus Sicht von GSK ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten OCS als Erhaltungstherapie neu eingeleitet bzw. erhöht wurde oder bei Verschlechterungen, die nicht die vollständigen Kriterien einer Exazerbation erfüllt haben, gegeben wurde. Insbesondere, weil die Einleitung von OCS für andere Indikationen ausgeschlossen war: „regular systemic (oral or parenteral) corticosteroids for the treatment of conditions other than asthma“ (<sup>31</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012, 5.7.2).

Die mittlere Dosis der OCS-Erhaltungstherapie, die im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verabreicht wurde, lag bei 15,1 mg pro Tag – Prednisolon-Äquivalent (17,3 mg/Tag in der Kontrollgruppe, 13,4 mg/Tag in der Mepolizumabgruppe). Der Median lag bei 10,7 mg/Tag (10,9 mg/Tag in der Kontrollgruppe; 9,5 mg/Tag in der Mepolizumabgruppe).

GSK erkennt zudem an, dass das Einschlusskriterium „Stabile OCS-Dosierung während der Studie“ (im Dossier Abschnitt 4.3.2.1.1.2) im indirekten Vergleich missverständlich ist. Das vom IQWiG erwähnte Einschlusskriterium für die Studienauswahl bezieht sich in diesem speziellen

nötig ( $\leq 7,5$  mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. In der Studie MENSA erhielten jedoch nur etwa ein Viertel der Patienten bereits zu Studienbeginn eine OCS-Therapie (27 % im Mepolizumab-Arm (100 mg s.c.) und 24 % im Kontrollarm). Der Großteil der Patienten wurde dementsprechend nicht außerhalb von Exazerbationen mit OCS therapiert. Von diesen Patienten mussten jedoch 27 % im Mepolizumab-Arm bzw. 49 % im Kontrollarm aufgrund einer akuten Exazerbation bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik mit OCS behandelt werden. Die mittlere Dauer der OCS-Gabe im Rahmen einer Exazerbation betrug in der Studie rund 10 Tage (Median 7 bis 8 Tage). Eine darüber hinaus gehende Therapie mit OCS war in der Studie nicht vorgesehen, gehört aber zu den Therapieoptionen insbesondere für Patienten mit schwerem therapierefraktärem Asthma. Es besteht somit eine Unsicherheit, ob die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres refraktäres eosinophiles Asthma vorwiesen, eine Gabe von niedrig-dosierten OCS gemäß GINA als adäquate Behandlung im Kontrollarm bereits zu Studienbeginn hätten erhalten müssen.

<p>Zusammenhang jedoch nur auf das Studiendesign der für den indirekten Vergleich identifizierten Studien. Für den Einschluss einer Studie in den indirekten Vergleich wurde mit diesem Kriterium verlangt, dass es keine im Studienprotokoll festgelegte systematische Veränderung der OCS Dosis während der Behandlungsphase, wie zum Beispiel im Studiendesign der Studie SIRIUS vorgesehen, gibt. Eine ausreichende Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlichen Vorgaben zur Veränderung der OCS Dosierungen wäre, insbesondere für den Endpunkt Exazerbationen, nicht gegeben.</p> <p>Des Weiteren wollen wir auf die Interpretation des IQWiG zur ZVT eingehen:</p> <p><i>„...Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Angaben bleibt daher unklar, ob eine Therapieeskalation durch den Beginn einer OCS-Erhaltungstherapie in der Studie möglich war. Nachvollziehbar ist lediglich, dass OCS für eine kurzfristige Behandlung von Exazerbationen zur Verfügung stand.“</i></p> <p>Hierzu finden sich mehrere Angaben im Studienprotokoll von MENSA. Unter 5.7.1 „erlaubte Medikation“ ist zu finden, dass jegliche Begleitmedikation, die während der Studie eingenommen wurde, im eCRF erfasst werden musste und zwar minimal der Name und das Datum des verabreichten Medikaments. Bei OCS musste zudem sowohl die Dosierung als auch etwaige Veränderungen der Dosis dokumentiert werden. Wie vom IQWiG richtig dargestellt, sollten zusätzliche Asthmamedikation wie Theophyllin oder Antileukotriene laut Protokoll während der Studie nur von den Patienten angewendet werden, sofern diese seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn eingesetzt wurden. Diese zeitliche Einschränkung von 3 Monaten bezog sich jedoch nicht auf OCS. Dies wird einerseits dadurch ersichtlich, dass OCS für die Behandlung von Exazerbationen als minimales Kriterium gefordert war, um die Exazerbation als solche werten zu können. Andererseits mussten, wie oben beschrieben, neben Datum und Name des Medikaments auch die Dosis und Dosisveränderungen dokumentiert werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Initiierung von OCS bzw. eine Dosiserhöhung bei Patienten, die bereits OCS dauerhaft erhalten haben, wenn erforderlich möglich war (<sup>31</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012).</p>	
<p><b>OCS in SIRIUS</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur OCS-Gabe in der SIRIUS Studie auf Seite 13 fest:</p> <p><i>„Dass für die Patienten grundsätzlich noch Optionen einer Therapieeskalation bestehen, wird auch aus den Angaben im Studienbericht deutlich. Danach soll Patienten, die nach Studienende nicht an der Extensionsphase teilnehmen, falls erforderlich eine geeignete Therapiealternative nach Einschätzung des Studienarztes verordnet werden.“</i></p>	<p>In die SIRIUS Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation entsprechend der Stufe 5 der</p>

Bei den vom IQWiG zitierten Angaben aus dem Studienbericht handelt es sich um einen Standardsatz, um auf die rechtliche Situation hinzuweisen. Mit diesem Satz wird klargestellt, dass nach Beendigung der Studie der behandelnde Arzt und nicht der Studiensponsor für die weitere Therapie des jeweiligen Patienten zuständig ist (<sup>32</sup>Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2004). Hier wird definiert, dass der Studienantrag an die zuständige Ethik-Kommission und an die zuständige Bundesoberbehörde einen „Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung“ enthalten muss. Die Tatsache, dass wie weiter unten dargestellt, nur sehr wenige Patienten auf Grund der Einschätzung ihres behandelnden Arztes nicht in die Extensionsphasen übergegangen sind, ist ein zusätzlicher Hinweis, dass für diese Patienten keine sinnvollen Behandlungsalternativen als Mepolizumab bestanden.

Im Studienbericht zur SIRIUS-Studie wird in der Tabelle 6 die Anzahl der Patienten, die nicht in der Extension-Studie teilnehmen, genannt: Von den insgesamt 135 Patienten der SIRIUS-Studie nahmen lediglich 9 Patienten (7%) nicht an der Extension-Studie teil. Davon hatten 7 Patienten die SIRIUS-Studie bereits vorzeitig beendet; weitere 2 Patienten haben sich nach Abschluss der SIRIUS-Studie dafür entschieden, nicht an der Extension-Studie teilzunehmen.

Das IQWiG stellt zudem in seiner Bewertung zur OCS-Gabe in der SIRIUS Studie auf den Seiten 12 und 13 fest:

*„Zudem stellt die SIRIUS-Studie eine ganz spezifische Therapiesituation schwerer Asthmapatienten dar, da sie primär auf die Dosisreduktion von OCS abzielt. In der Studie durchliefen die Patienten zunächst eine Optimierungsphase, in der sie in wöchentlichen Schritten auf die niedrigste noch effektive OCS-Dosis eingestellt wurden. Anschließend erfolgte die Randomisierung zu einer Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo, gefolgt von einer weiteren Phase der OCS-Reduktion in einem Abstand von 4 Wochen. In beiden Anpassungsphasen war jeweils eine Reduktion der OCS-Dosis vorgesehen. Eine Rückkehr zu einer höheren Dosis war dann möglich, wenn sich die Asthma-Symptomatik verschlechterte. Damit haben die Patienten in der Studie SIRIUS im Kontrollarm keine Eskalation, sondern vielmehr eine Reduktion ihrer Asthma-therapie erhalten.“*

Die Zielsetzung der SIRIUS Studie war, zu untersuchen, ob orale Steroide bei Patienten, die dauerhaft aufgrund ihres Asthmas auf diese angewiesen sind, mit Mepolizumab eingespart werden können. Patienten, die immer wieder oder gar dauerhaft systemische Kortikosteroide (OCS) einnehmen müssen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Daher besteht bei diesen Patienten neben der Behandlung der Symptomatik und der Vermeidung

GINA-Leitlinie erhalten, eingeschlossen.

Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, wurden in der Studie SIRIUS nicht untersucht. Die Studie SIRIUS lässt daher nur eine Bewertung zum Zusatznutzen von Mepolizumab für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, zu.

Das Ziel der Studie SIRIUS war die Möglichkeit einer OCS-Dosisreduktion, welche sowohl vor Behandlungsbeginn der Studie in einer „Run-in-Phase“ als auch während der Behandlungsphase mit Mepolizumab bzw. Placebo in einer „Optimierungsphase“ vorgenommen wurde. Eine Rückkehr zu einer höheren OCS-Dosis war laut Angaben im Dossier bei Verschlechterung der Asthma-Symptomatik oder bei Auftreten einer Exazerbation möglich. Da für die Entscheidung einer OCS-Dosisreduktion die Asthma-Symptomatik bzw. Exazerbationen herangezogen wurden, können schlussendlich die Ergebnisse der Endpunkte „Asthma-Symptomscore“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“ nicht für eine Aussage bzgl. des Therapieeffektes herangezogen werden. Da der Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ unter anderem auch über die OCS-Gabe definiert wurde, bestehen weitere Unsicherheiten, ob z. B. eine Verschlechterung der

dung von Exazerbationen das wichtige Therapieziel in der Reduzierung systemischer Kortikosteroide zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Dies hat die GINA auch in die Ziele des Asthma-Managements mit aufgenommen. In dem kürzlich veröffentlichten Update von 2016 sind orale Kortikosteroide aus der Liste der „preferred controller choice“ herausgenommen worden. Zudem sind dort ebenfalls hochdosierte ICS als ein Risikofaktor für steroidbedingte Nebenwirkungen aufgeführt (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016).

In der ersten Phase, der Optimierungsphase, wurde die bestehende und seit 4 Wochen stabile Dosis systemischer Kortikosteroide an Hand des Kontrollzustandes (keine ACQ-5 Abweichung >0,5 Punkte vom Ausgangswert, keine Exazerbation) des jeweiligen Patienten gesenkt bzw. erhöht. (s. (<sup>33</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012, S. 19): *„The OCS adjustments (increase or decrease) during the Optimisation Phase and the length of Optimisation Phase are deemed suitable because subjects, per the study inclusion criteria, have been managed on a stable dose of OCS for a significant period of time prior to study start (i.e. use in the 6 months prior to randomisation and at a stable dose for 4 weeks prior to randomisation).“*

Nur wenn die Patienten auf dieser optimierten Dosis für mindestens 2 Wochen wie im Studienprotokoll definiert stabil waren, konnten sie in die nächste Phasen der Studie übergehen. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die jeweilige Kortikosteroid-Dosis des Patienten dann nach einem vordefinierten Stufen-Schema gesenkt. Nach einem durch den jeweiligen Gesundheitszustand möglichen Wechsel von einer Kortikosteroid-Stufe in eine neue Kortikosteroid-Stufe erfolgte eine Neubeurteilung des Gesundheitszustands des Patienten auf der neuen Kortikosteroid-Stufe. Es wurde dann wieder entschieden, ob eine Reduktion der Dosis dem Studienziel folgend möglich war oder eine Beibehaltung der derzeitigen Dosis oder gar eine Erhöhung der derzeitigen Dosis nötig war. (s. (<sup>33</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012, S. 23): *„When a decision is made to not reduce the OCS dose according to the reduction algorithm the primary reason for not reducing OCS must be documented in the source notes and captured in the electronic data capture tool. Depending on the rationale for not reducing per schedule the Investigator should decide whether to maintain the subject on their current dose of OCS or increase up one step. The decision should be captured in the electronic data capture tool.“*

Auf Grund dieser immer wieder stattfindenden Neubeurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes auf der derzeitigen Kortikosteroid-Stufe stellt eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis zu einer in der Vergangenheit liegenden höheren Dosierung keine Rückkehr dar, sondern vielmehr eine Eskalation der derzeitigen Kortikosteroid-Dosis für den derzeitigen Gesundheitszustand. Für die Behandlung von Exazerbationen war zudem mindestens eine Verdoppelung der bestehenden Kortikosteroid-Dosis gefordert.

Asthma-Symptomatik und als Folge eine Anpassung der OCS-Gabe automatisch einer Exazerbation gleichzusetzen ist. Aus diesem Grund bestehen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierungen der Endpunkte „OCS-Reduktion/Responder“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“, sodass der Therapieeffekt von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sicher interpretierbar ist.

Das zentrale Ziel der Asthma-Therapie ist einerseits die optimale Behandlung der Patienten zur Reduktion der Asthma-bezogenen Symptome und andererseits die Medikation so gering wie nötig zu dosieren, um dem Patienten nicht unnötig mit Nebenwirkungen zu belasten. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Kontrollarm der Studie SIRIUS eher eine Reduktion ihrer Asthmatherapie erhalten haben, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Umsetzung der „patientenindividuellen Therapieeskalation“ im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten kann die SIRIUS-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) herangezogen werden. Insgesamt bestehen jedoch hinsichtlich der Aussagekraft der SIRIUS-Studie Unsicherheiten, insbesondere im

<p>Damit bestand in allen Phasen der Studie die Möglichkeit einer patientenindividuellen Eskalation der Therapie sowohl kurzzeitig als auch längerfristig.</p> <p>Neue Analysen, die im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführt wurden, zeigen, dass bei insgesamt 16 von 65 Patienten in der Kontrollgruppe (25%) und bei 11 von 67 Patienten in der Mepolizumabgruppe (16%) ein Anstieg der OCS-Dosis zwischen Baseline und Woche 20-24 stattgefunden hat. (Anhang A). In der Optimierungsphase vor Baseline kam es bei insgesamt 31 (23%) Patienten (davon 15 (23%) Patienten aus der Kontrollgruppe und 16 (24%) Patienten aus der Mepolizumabgruppe) zu einem Anstieg der OCS-Dosis (<sup>34</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Table 31.135). Insgesamt fand jedoch eine signifikante Reduktion der OCS-Dosis unter Mepolizumab-Behandlung statt.</p> <p>Somit kam es aus Sicht von GSK zu einer Eskalation, sowohl im Kontroll- als auch im Behandlungsarm, wenn eine Verschlechterung des Asthmas dies erforderlich machte.</p>	<p>Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt wird daher die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft.</p>
<p><b>Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium</b></p> <p>Die ZVT wird in der Nutzenbewertung durch das IQWiG (S. 3, 6, 7, 17, 35) folgendermaßen dargestellt:</p> <p><i>„Patientenindividuelle Therapieeskalation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis</i></li> <li>• <i>oder mit Tiotropium</i></li> <li>• <i>oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“</i></li> </ul> <p>Nach der Auffassung von GSK ist dies eine missverständliche Darstellung. Tiotropium kann laut der vom G-BA definierten ZVT nur zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und LABA gegeben werden, was dem jetzigen Zulassungsstatus von Tiotropium entspricht, nicht jedoch getrennt von mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und LABA (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>21</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>35</sup>Boehringer Ingelheim (BI) 2014). Auch die internationale GINA Leitlinie empfiehlt Tiotropium gemäß dem Zulassungsstatus ausschließlich als Zusatztherapie zu mittel- bis hochdosiertem ICS/LABA (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016).</p>	<p>Tiotropium wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie MENSA (10/2012 bis 01/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in die MENSA-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 16 - 17 %). Der Mehrheit der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung. Dies trägt zu Unsicherheiten hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei und erlaubt keine Übertragung der Studienergebnisse auf die jetzige Versorgungssituation.</p> <p>Diese Unsicherheit betrifft auch die Umsetzung</p>

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Gabe von Tiotropium auf Seite 11 fest:

*„Eine Therapieeskalation mit Tiotropium im Rahmen der Studie war jedoch gemäß Studienplanung nicht möglich. So haben nur wenige Patienten – maximal 6 Patienten im Placebo-Arm und 1 Patient im Mepolizumab-Arm – eine Tiotropium-Therapie während der Studie begonnen. Da die Zulassung von Tiotropium die Einschlusskriterien der Studie MENSA gut abdeckt, ist jedoch anzunehmen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Teil der Studienpatienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre.“*

Zum Zeitpunkt der Studienbeginne von MENSA und SIRIUS war Tiotropium für die Behandlung von Asthma noch nicht zugelassen und konnte somit nur nach Ermessen des Arztes gegeben werden. Auf die Tatsache, dass Tiotropium zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht zugelassen war, sollte laut G-BA im Dossier verwiesen werden. Der G-BA hat in diesem Zusammenhang in der Beratung auch betont, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium nur eine der möglichen patientenindividuellen Therapieeskalationen darstellt (<sup>21</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Diesen G-BA-Vorgaben wurde gefolgt. Zudem ist die Wirksamkeit von Tiotropium als reinem Bronchodilatator speziell an Patienten mit dem entzündlichen Phänotyp des schweren refraktären eosinophilen Asthmas nicht belegt.

Entgegen der Aussage des IQWiG stand jedoch den Patienten Tiotropium als Therapieeskalation zur Verfügung. So belegen die vom IQWiG erwähnten maximal 7 Patienten der MENSA-Studie (s.o.), dass in medizinisch notwendigen Einzelfällen eine Therapie mit Tiotropium auch während der Studie initiiert wurde (Tabelle 5-26 des MENSA-CSR). Neue, im Rahmen dieser Stellungnahme vorgenommene Analysen (<sup>30</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 30.044) für die relevante ZVT-Population der MENSA-Studie zeigen, dass insgesamt 7 Patienten im Laufe der MENSA-Studie mit einer Tiotropium-Therapie im Laufe der Studie begonnen haben; davon stammen 6 Patienten aus dem Kontrollarm und ein Patient aus dem Mepolizumab-Arm.

Auch in der SIRIUS-Studie kam es zu einer Initiierung einer Therapie mit Tiotropium bei 2 Patienten (je ein Patient im Mepolizumab- bzw. im Kontroll-Arm, (<sup>34</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, s. Tabelle 30.041)

Dies wird auch durch das Statement vom Studienleiter der MENSA/SIRIUS Studien von 03.12.2015 bestätigt. Der Studienleiter erläutert darin, dass auch während der Studie eine unzureichende Therapie nicht fortgeführt wurde, sondern die Therapie mit den zur Verfügung stehende Therapien, inkl. Tiotropium, patientenindividuell nach Ermessen des behandelnden Arz-

der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Eskalationsmöglichkeit mit Tiotropium in der SIRIUS-Studie. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie SIRIUS (10/2012 – 12/2013) war Tiotropium noch nicht zugelassen. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Asthma-Therapie jedoch erlaubt war, wurden in die SIRIUS-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 18 – 19 %). Dem Großteil der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung.

Vor dem Hintergrund, dass der G-BA unter anderem Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet bestimmt hat und Tiotropium im Gegensatz zu Omalizumab auch für einen Großteil der Patienten bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Mepolizumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem Unternehmer eine neue Studie in einem neuen Dossier vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab mit Tiotropium bei der Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, für welche zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evidenz vorgelegt wurde, verglichen wird. Der G-BA

<p>tes eskaliert und damit optimiert werden konnte (<sup>36</sup>Kornmann 2015).</p>	<p>erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.</p>
<p><b>Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab auf S. 12 fest:</p> <p><i>„In der Studie MENSA war eine Omalizumab-Gabe während der Studie nicht erlaubt. Auch Patienten die Omalizumab vor weniger als 130 Tagen vor Studienbeginn eingenommen haben wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Damit hat diese Therapieoption den Patienten gar nicht zur Verfügung gestanden. Der pU begründet das damit, dass für die gleichzeitige Verabreichung verschiedener monoklonaler Antikörper noch zu wenige Informationen über mögliche Wechselwirkungen vorlägen. Unabhängig von diesem Argument bedeutet der Ausschluss von Omalizumab, dass für die Patienten in der Vergleichsgruppe diese Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht bestanden hat.</i></p> <p><i>[...] Die oben genannten Gründe für eine nicht adäquate Umsetzung der einzelnen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MENSA treffen weitgehend auch auf die Studie SIRIUS zu.“</i></p> <p>Omalizumab ist eine zusätzliche Behandlungsoption für Patienten mit schwerem allergischem Asthma und erhöhten IgE-Serumspiegeln, dessen Asthma trotz hochdosiertem ICS und LABA unkontrolliert verbleibt. Mepolizumab ist als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen. Somit kommen höchstens Mischformen beider Phänotypen in Frage. Entsprechend der Darstellung im Dossier unter 3.1.2 liegt der Anteil von Patienten im Anwendungsgebiet von Mepolizumab, für die ebenfalls eine Therapie mit Omalizumab in Frage kommt bei 24% auf Basis deutscher Patienten (vgl. Kapitel 3.1.2).</p> <p>GSK stimmt der Aussage des IQWiG zu, dass die Möglichkeit der Therapieeskalation mit Omalizumab sowohl in MENSA als auch SIRIUS nicht bestanden hat. Entsprechend der Darstellung des IQWiG und wie im Nutzenbewertungsdossier unter Modul 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich dargestellt, liegen über die gleichzeitige Verabreichung beider monoklonaler Antikörper noch keine ausreichenden Informationen zu möglichen Wechselwirkungen vor.</p> <p>Zudem könnten die antientzündlichen Wirkungen von Omalizumab u.U. einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab nehmen (<sup>37</sup>Menzella et al. 2015).</p>	<p>Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Omalizumab für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma durch den G-BA bestimmt, jedoch stand Omalizumab in der Studie MENSA nicht als Therapieoption bzw. -eskalationsmöglichkeit zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa 13 % der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 75 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hat.</p> <p>Allein aufgrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten bei Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie MENSA Omalizumab-geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten) eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können. Auch wenn die Überlappung von Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma und solchen mit eosinophilem Asthma als eher gering eingeschätzt werden kann, wäre es angezeigt gewesen, Omalizumab unter Berücksichtigung des Therapiehinweises als Eskalationsoption für Omalizumab-geeignete Patienten in der Studie zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Auch in der SIRIUS-Studie stand Omalizumab</p>

Darüber hinaus hat Omalizumab bei allergischem Asthma einen Effekt auf die Eosinophilenzahlen im Blut (<sup>38</sup>Massanari et al. 2010) was bei gleichzeitiger Gabe ebenso einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Mepolizumab haben könnte.

Daher wurden in beiden pivotalen Studien Patienten, die innerhalb der letzten 130 Tage vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben, ausgeschlossen. Ein theoretisch möglicher Einsatz von Omalizumab wäre auf den Kontrollarm beschränkt gewesen, da die gleichzeitige Gabe von zwei monoklonalen Antikörpern wie oben beschrieben bei der Behandlung von Asthma aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll ist (s. dazu auch die entsprechenden Ausführungen im Dossier-Kapitel 3.1) und somit die Gabe von Omalizumab im Mepolizumab-Arm nicht möglich war. Eine ausschließliche Gabe von Omalizumab im Kontrollarm hätte allerdings dazu geführt, dass eine Entblindung hätte vorgenommen werden müssen, um die Kontrollarm-Patienten, die für eine Omalizumab-Therapie in Frage gekommen wären, identifizieren zu können. Dies hätte schließlich zu einer Verletzung des Doppelblind-Charakters der Studien geführt. Eine solche Studie hätte somit ein hohes Verzerrungspotenzial aufgewiesen.

In diesem Zusammenhang ist aber nicht nur die Tatsache hervorzuheben, dass eine gleichzeitige Gabe von Omalizumab und Mepolizumab medizinisch nicht sinnvoll ist, sondern insbesondere, dass diese Therapieeskalation vom G-BA ausdrücklich nicht gefordert, sondern lediglich als eine mögliche weitere Option definiert war.

So lautet die Definition der ZVT entsprechend der Dokumentation zum Beratungsgespräch:

*„Des Weiteren erläutert die Geschäftsstelle, dass aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie („oder ggf. Omalizumab“) hervorgeht, dass die zusätzliche Gabe von Omalizumab [...] eine weitere Option sein kann. Diese Patienten können jedoch auch alternativ mit anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschriebenen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden.“* (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015)

Vor diesem Hintergrund ist die Darstellung des IQWiG, dass diese Möglichkeit der Therapieeskalation nicht bestanden hat zwar richtig, es ist jedoch aus Sicht von GSK dringend erforderlich hier zu ergänzen, dass diese Eskalation auch nicht als Bestandteil der ZVT gefordert wurde. Im Ergebnis wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von GSK auch für Omalizumab erfüllt.

Durch die definierten Ausschlusskriterien von MENSA und SIRIUS konnten Patienten, die in den letzten 130 Tagen Omalizumab erhalten hatten, nicht eingeschlossen werden. Es ist zudem

nicht als Therapieeskalation zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa ein Drittel der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 82 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hat. Entsprechend der Ausführungen zur MENSA-Studie, kann auch bei der SIRIUS-Studie nur aufgrund der Tatsache, dass etwa zwei Drittel der Patienten vor Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie SIRIUS für Omalizumab geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten) eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können.

<p>nicht davon auszugehen, dass Omalizumab-geeignete Patienten aufgrund der generell hohen Krankheitslast bei schwergradigem Asthma in der Vergangenheit Omalizumab-naive verblieben sind.</p>	
<p><b>Indirekter Vergleich – Omalizumab-Studiendaten</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zum Stellenwert des indirekten Vergleichs auf Seite 22 fest:</p> <p><i>„Der indirekte Vergleich ist jedoch insgesamt nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber Omalizumab abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass die Patienten in den Studien auf der Omalizumab-Seite nur teilweise der Fragestellung entsprechen. Gemäß Fragestellung müssten die eingeschlossenen Patienten sowohl für eine Therapie mit Mepolizumab (schweres refraktäres eosinophiles Asthma) als auch für eine Therapie mit Omalizumab (schweres persistierendes allergisches Asthma) in Frage kommen. Dies hat der pU auf der Mepolizumab-Seite für seine eigene Studie MENSA durch Auswahl einer entsprechenden Teilpopulation umgesetzt. Auf der Omalizumab-Seite war ihm das auf der Basis der vorliegenden Publikationen nicht möglich.“</i></p> <p>Wir stimmen zu, dass die Patienten in den Omalizumab-Studien nur teilweise der Fragestellung entsprechen. Allerdings war es uns nicht möglich, die relevante Teilpopulation der Omalizumab-Studien heranzuziehen, da uns hier nur die Vollpublikationen und nicht die Patienten-individuellen Daten vorlagen. Folgende 3 Omalizumab-Studien gingen in den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich, bzw. in die zusätzliche Sensitivitätsanalyse ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humbert 2005 (INNOVATE)<sup>(39)</sup>Humbert et al. 2005)</li> <li>• Hanania 2011 (EXTRA)<sup>(40)</sup>Hanania et al. 2011)</li> <li>• Chanez 2010 <sup>(41)</sup>Chanez et al. 2010)</li> </ul> <p>Bei diesen Studien wurden, wie im Dossier beschrieben, (Modul 4, S. 490) Versuche unternommen, die Originaldaten mit dem Ziel zu erhalten, die relevante Teilpopulation zu selektieren und in den indirekten Vergleich eingehen zu lassen. Leider wurden uns die Originaldaten der ausgewählten Omalizumab-Studien nicht zur Verfügung gestellt. In der Gesamtschau bleibt festzustellen, dass es sich bei den verwendeten Daten, die für den indirekten Vergleich benutzt wurden, um die best-verfügbare Evidenz handelt.</p>	

### Indirekter Vergleich – Auswahl der Omalizumab-Studien

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf Seite 4 zur Studiendauer fest:

*„Die Studie Chanez 2010 erfüllt mit der 16-wöchigen Behandlungsdauer nicht die Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.“*

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf den Seiten 22 und 23 zur Studienselektion fest:

*„Der pU schließt nur doppelblinde Studien für den indirekten Vergleich ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, vielmehr werden auch einfach verblindete und offene Studien als potenziell relevant betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.1).“*

*„Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ohne die Einschränkung auf doppelblinde Studien wurde auf der Omalizumab-Seite zunächst zusätzlich die Studie Bousquet 2011 identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte offene Studie zum Vergleich von Omalizumab mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie mit hochdosierten ICS und LABA bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma. Der indirekte Vergleich ist jedoch insgesamt nicht geeignet, insbesondere weil die eingeschlossenen Patienten in den Studien auf der Omalizumab-Seite nur teilweise der Fragestellung entsprechen (siehe Abschnitt 2.3). Das trifft gleichermaßen auch auf die zusätzlich identifizierte Studie Bousquet 2011 zu. Damit ist die Einschränkung des Studienpools auf doppelblinde Studien ohne weitere Relevanz für die Bewertung.“*

Aus unserer Sicht ist die Einschränkung auf randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien für den indirekten Vergleich sinnvoll, da somit eine hohe Evidenzsicherheit hergestellt wird.

Wir haben die Empfehlung des IQWiG dennoch gerne aufgegriffen und eine weitere Sensitivitätsanalyse für den indirekten Vergleich durchgeführt. Im Rahmen des Dossiers wurde bereits eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt; dabei wurde neben den beiden Omalizumab-Studien (<sup>39</sup>Humbert et al. 2005) und (<sup>41</sup>Chanez et al. 2010) auch noch die Omalizumab-Studie (<sup>40</sup>Hanania et al. 2011) eingeschlossen. Bei der neuen Sensitivitätsanalyse 2 wurde die Studie Chanez 2010 ausgeschlossen, sowie die Studie (<sup>42</sup>Bousquet et al. 2011) eingeschlossen; so

Aus den Daten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien INNOVATE, Chanez 2010 und EXTRA kann kein Rückschluss gezogen werden, ob oder zu welchem Teil die Patienten dem Anwendungsgebiet des eosinophilen Asthmas entsprechen. Der Anteil der Patienten, die gleichzeitig von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, kann aufgrund der Studie IDEAL<sup>26</sup> auf etwa ein Drittel geschätzt werden. Dieser Anteil wäre jedoch zu klein, um adäquate Rückschlüsse zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab ziehen zu können.

Des Weiteren unterscheiden sich die Patientenpopulationen der Studien MENSA und INNOVATE dahingehend, dass die Patienten unterschiedlich oft an einer Exazerbation im Vorjahr des Screenings litten, was auf unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung hindeutet.

Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer als die bei der Studie Chanez 2010 vorliegenden 16 Wochen empfohlen.

Aus den beschriebenen Gründen kann der vorgelegte indirekte Vergleich unter Berücksichtigung der Studien MENSA, Chanez 2010, INNOVATE und EXTRA nicht für die Bewertung

<sup>26</sup> Eine detailliertere Beschreibung der Ergebnisse der IDEAL-Studie bzgl. der Patienten, die von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, sind der IQWiG Nutzenbewertung zu Mepolizumab auf Seite 15 zu entnehmen.

dass diese neue Sensitivitätsanalyse nun auf folgenden Omalizumab-Studien beruht:

- Humbert 2005 (<sup>39</sup>Humbert et al. 2005)
- Hanania 2011 (<sup>40</sup>Hanania et al. 2011)
- Bousquet 2011 (<sup>42</sup>Bousquet et al. 2011)

Die Sensitivitätsanalyse 2 führte zu folgendem Ergebnis:

Es zeigte sich wiederum statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab für die beiden Endpunkte „klinisch signifikante Asthma Exazerbationen (Jahresrate)“ und „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“. Bei allen anderen Endpunkten, für die ein indirekter Vergleich möglich war, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 bestätigen somit die bisherigen Ergebnisse der im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche von Mepolizumab zu Omalizumab: Für Patienten in der IgE-Teilpopulation ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Tabelle 1: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sensitivitätsanalyse 2 (ITC)

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
<b>Mortalität</b>				
Tödliches UE	1,64 <sup>2</sup> (0,01; 211,20)	0,842	-	
<b>Morbidität</b>				
<b>Asthma Exazerbationen (AEx)</b>				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	0,681 (0,485; 0,957)	0,027	Gering	Anhaltspunkt
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	0,786 (0,196; 3,141)	0,733	-	

des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab herangezogen werden.

Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	0,90 (0,81; 1,01)	0,081	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,70 (0,36; 1,36)	0,288	-	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,13 (0,01; 1,24)	0,076	-	
	-3,6 <sup>3</sup> (-6,5; -0,6)	0,017 <sup>3</sup>	Gering	Anhaltspunkt
1: Relatives Risiko (falls nichts anderes angegeben) 2: Peto OR 3: Absolute Risikoreduktion Quellen: ( <sup>43</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016)				
<p>Weitere Details zu dieser Sensitivitätsanalyse 2 sind in der Datei (<sup>43</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016) dargestellt.</p> <p><b>Indirekter Vergleich - Recherche</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf Seite 22 zur bibliografischen Recherche fest:</p> <p><i>„Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat den Studienfilter für Embase von Wong [22] in MEDLINE verwendet und nicht den für die Datenbank spezifisch entwickelten und validierten Studienfilter. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich (Modul 4 A, Anhang 4-A2, Tabelle 4-299, Suchzeilen 5-7).“</i></p> <p>Die bibliografische Recherche in MEDLINE und MEDLINE In-Process wurde daraufhin nochmals mit dem Studienfilter für MEDLINE von Wong et. al (<sup>44</sup>Wong et al. 2006) durchgeführt.</p> <p>Zwischen der im Dossier dargestellten Suche und der neu durchgeführten Suche am 03.05.2016 ergibt sich eine Diskrepanz von 16 Treffern. Alle 16 Treffer werden im Rahmen des Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen.</p>				

Es ergeben sich demzufolge keine weiteren relevanten Publikationen für den indirekten Vergleich. Weitere Details sind in Anhang B dargestellt.

### Weitere Untersuchungen

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf Seite 34 zu weiteren Untersuchungen fest:

*„Zudem handelt es sich bei der Studie MEA115661 um eine einarmige Extensionsstudie der Studien MENSA und SIRIUS, auf deren Basis sich kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.“*

GSK betrachtet die multizentrische, unverblindete Langzeit-Sicherheitsstudie MEA115661 weiterhin als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Zwar handelt es sich in dieser Untersuchung um eine Studie des Evidenzgrades IIa; in der Bewertungspraxis des G-BA wurden jedoch auch solche Studien als für die Nutzenbewertung relevant erachtet und in die Bewertung mit einbezogen). So wurde für den Nachweis eines Zusatznutzens für Vismodegib die einarmige, offene Phase-II Studie ERIVANCE-Studie (SHH4476g) herangezogen (<sup>45</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Wie bereits im Dossier dargestellt, handelt es sich bei der Studie MEA115661 um die unverblindete Verlängerung der beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Dabei wurde allen Patienten beider Studien die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben. Diese Behandlung erfolgte im Anschluss an die randomisiert zugewiesene und doppelblinde Behandlung der Vorgängerstudien. Hier zeigte sich eine über die Zeit stabile Exazerbationshäufigkeit bei Patienten, die vor der MEA115661 bereits Mepolizumab erhalten haben. Auch bei den Patienten, die vor der Studie MEA115661 Placebo + Standardtherapie erhalten haben, stabilisierte sich die Exazerbationshäufigkeit nach der anfänglich erwarteten Senkung durch die zusätzliche Behandlung mit Mepolizumab. Der annähernd lineare Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-55 im Dossier) zum kumulativen Auftreten von Exazerbationen verdeutlicht dies (vgl. Dossier Kapitel 7.1.2). Somit stehen für Patienten, die in den Vorgängerstudien bereits zu Mepolizumab randomisiert wurden, Daten zu einem stabilen, sich über die Zeit nicht verändernden Behandlungseffekt auf Exazerbationen der s.c. Applikation von bis zu 84 Wochen zur Verfügung. Die starke Abnahme der Exazerbationsrate in der vormaligen Placebo + Standardtherapiegruppe auf das Niveau der Exazerbationsrate der vormaligen Mepolizumabgruppe zeigt auch hier wieder den positiven Effekt von Mepolizumab bei diesen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma.

Da mit den Studien MENSA und SIRIUS zwei Studien der höchsten Evidenzstufe vorliegen und die SIRIUS Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird, besteht von Seiten des G-BA kein Anlass die einarmige Extensionsstudie MEA115661 für die Nutzenbewertung heranzuziehen, insofern nicht entscheidende weitere Daten oder Schlussfolgerungen aus dieser Studie gewonnen werden können.

Die Dosisfindungsstudie DREAM vergleicht die Gabe von Mepolizumab in den nicht zulassungskonformen intravenös zu applizierenden Dosierungen 75 mg i.v., 250 mg i.v. und 750 mg i.v. mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bestehenden Asthma-Therapie über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen.

Beide Studien MEA115661 und DREAM wurden für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht herangezogen.

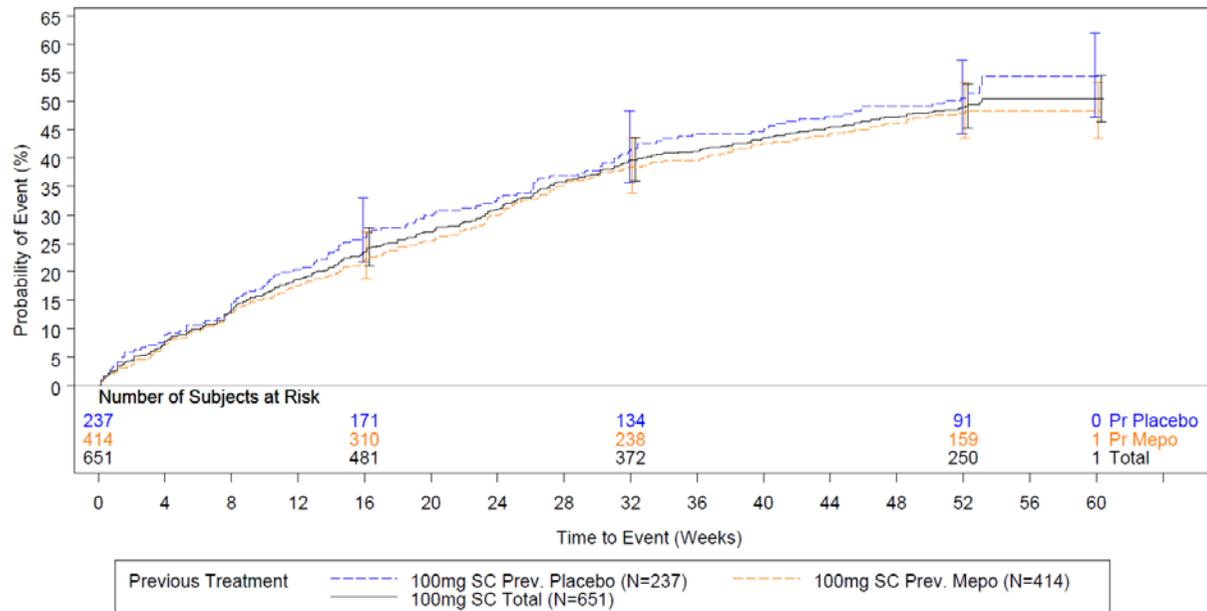


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - MEA115561

Darüber hinaus stellt das IQWiG in seiner Bewertung auf Seite 34 zu weiteren Untersuchungen fest:

*„Jedoch ist der alleinige Vergleich der Exazerbationshäufigkeiten als Äquivalenznachweis für die beiden Dosierungen nicht ausreichend. Vielmehr müssen zusätzlich weitere Aspekte, z. B. zu Nebenwirkungen einander gegenüber gestellt werden, um zu zeigen, dass beide Dosierungen vergleichbare positive und negative Effekte haben. Die Studie DREAM ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab nicht relevant.“ (S. 34)*

Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen in den Studien MEA115588 (MENSA), MEA112997 (DREAM) und MEA115561 werden, wie vom IQWiG gefordert, in der folgenden Tabelle gegen-

übergestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Nebenwirkungen in den Studien MEA115588 (MENZA), MEA112997 (DREAM), MEA115561

Studie Dauer Population	MEA115661	MEA115588 (MENZA)			MEA112997 (DREAM)	
	52 Wochen AT Population	32 Wochen ITT-Population			52 Wochen	
• Behandlung • N	• Mepo 100 mg s.c. • N=651	• Mepo 100 mg s.c. • N=1 94	• Pla- cebo • N=1 91	• Mepo 75 mg i.v. • N=1 91	• Mepo 75 mg i.v. • N=153	• Pla- cebo • N=155
<b>• Gesamtmortalität</b>						
• n (%)	• 0	• 0	• 1 (<1)	• 0	• 0	• 0
• RR • 95% KI*	• NBB	• 0,33 (0,01; 8,01)	• 0,33 (0,01; 8,13)	• NBB		
<b>• Unerwünschte Ereignisse</b>						
• n (%)	• 558 (86)	• 152 (78)	• 158 (83)	• 161 (84)	• 126 (82)	• 119 (77)
• RR • 95% KI*	• NBB	• 0,95 (0,86; 1,05)	• 1,02 (0,93; 1,11)	• 1,07 (0,96; 1,20)		
<b>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
• n (%)	• 94 (14)	• 16 (8)	• 27 (14)	• 14 (7)	• 20 (13)	• 25 (16)
• RR • 95% KI*	• NBB	• 0,58 (0,32; 1,05)	• 0,52 (0,28; 0,96)	• 0,81 (0,47; 1,40)		

• <b>Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen</b>						
• n (%)	• 12 (2)	• 1 (<1)	• 4 (2)	• 0	• 5 (3)	• 6 (4)
• RR • 95% KI*	• NBB	• 0,25 • (0,03; 2,18)	• 0,11 • (0,01; 2,05)	• 0,84 • (0,26; 2,71)		
• <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignome**</b>						
• n (%)	• 4 (<1)	• 0	• 0	• 0	• 1 (<1)	• 0
• RR • 95% KI*	• NBB	• NBB	• NBB	• 3,04 • (0,12; 74,03)		
• <b>Schwerwiegende Infektionen und Infestationen</b>						
• n (%)	• 26 (4)	• 6 (3)	• 5 (3)	• 1 (1)	• 7 (5)	• 5 (3)
• RR • 95% KI*	• NBB	• 1,18 • (0,37; 3,81)	• 0,20 • (0,02; 1,70)	• 1,42 • (0,46; 4,37)		
a.	RR=Relatives Risiko, NBB=nicht berechenbar, NB=nicht berechnet, Mepo=Mepolizumab					
b.	Eigene Berechnungen des RR und 95% KI; bei Nullzellen Verwendung von Stetigkeitskorrektur					
c.	*Vergleich Mepolizumab gegen Placebo					
d.	**Es werden nur UE von besonderem Interesse dargestellt, die in allen drei Studien einheitlich verwendet wurden.					
e.	Quelle: MEA115661 und MEA112997 siehe Anhang C; MEA115588 Studienbericht					

Wie die Gegenüberstellung zeigt, ist das Auftreten von Nebenwirkungen in beiden Dosierungen im Wesentlichen vergleichbar.

Die direkte Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen in den Studien MEA115588 (MENZA), MEA112997 (DREAM), MEA115561 ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der Studiendauer limitiert.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf Seite 29 zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation fest:

*„Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar; sein Vorgehen weist jedoch einige Mängel auf.“*

Es existieren eine Vielzahl an Studien zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland, die Unterschiede aufweisen. Auf Grund der Aktualität und der Repräsentativität wurden die Daten zur 12-Monats-Prävalenz der GEDA-Studie 2012 verwendet, (<sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2015) um die Anzahl der Patienten mit Asthma in Deutschland zu berechnen.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit schwerem Asthma konnten nur die Daten identifiziert werden, welche in Abschnitt 3.2.3 verwendet wurden. Wie in diesem Abschnitt dargestellt, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet. Dieselbe Problematik gilt auch für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Für die Ermittlung der Erkrankungshäufigkeit wurde somit die bestverfügbare Evidenz verwendet.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Prävalenzschätzung der von „Asthma bronchiale“ betroffenen Personen in Deutschland erfolgte anhand von Studiendaten einer telefonischen Selbstauskunft und stellt im Vergleich zu Daten mit validierter Diagnose eine mögliche Überschätzung dar. Den Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ ermittelte der pharmazeutische Unternehmer anhand etablierter Schätzungen. Die genannte Spanne von 16.000 bis 100.000 Patienten berücksichtigt diese Unsicherheiten und bildet die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte ab.

### **Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf den Seiten 30 f. zu „Kommentar zu Kosten der Therapie“ für die gesetzliche Krankenversicherung fest:

*„Weiterhin sind unter anderem die oralen LABA Clenbuterol und Bambuterol sowie die Fixkombination Fluticason/Vilanterol im Anwendungsgebiet [...] zugelassen. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.“*

Wie im Dossier unter 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer dargestellt, wurden aus der Vielzahl zum Festbetrag verfügbaren und damit grundsätzlich als wirtschaftlich anzusehenden ICS/LABA-Fixkombinationen nur die Wirkstoffkombinationen Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol sowie Salmeterol/Fluticason ausgewählt, da diese explizit in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma von Dezember 2009 empfohlen werden (<sup>17</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Zusätzlich wurden jeweils die Monosubstanzen dar-

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den inhalativen Corticosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika sowie ICS + LABA Fixkombinationen beispielhaft der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

gestellt, aus denen diese in der NVL empfohlenen Fixkombinationen bestehen.

Weiterhin stellt das IQWiG in seiner Bewertung auf Seite 32 zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fest:

*„Für Omalizumab setzt der pU die Kosten der Bestimmung des Gesamt-IgE an. [...] Diese Argumentation ist nachvollziehbar für die Kosten im ersten Behandlungsjahr. Für die Folgejahre sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten zu berücksichtigen, da lediglich eine einmalige Bestimmung des Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.“*

Die Tatsache, dass die Bestimmung des Gesamt-IgE nur einmalig vor Behandlungsbeginn erforderlich ist, hat GSK im Dossier unter 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bereits korrekt und ausführlich dargestellt: „ [...] Dementsprechend wird die Anzahl der zusätzlich notwendig werdenden GKV-Leistungen auf einmalig vor Behandlungsbeginn festgelegt“.

Weiterhin stellt das IQWiG in seiner Bewertung auf den Seiten 31 und 33 zu OCS Gabe fest:

*„Für die oralen Kortikosteroide setzt der pU die gemäß der Fachinformation von Prednison und Prednisolon vorgegebene Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg an [45,46]. Den Fachinformationen dieser beiden Präparate und den aktuellen Angaben der GINA [3] zufolge sind für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthmas jedoch deutlich höhere Dosierungen möglich. [...] setzt der pU eine kontinuierliche Behandlungsdauer an, obwohl die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Mepolizumab explizit eine kurzzeitige Anwendung vorsieht.“*

Nach Auffassung von GSK widerspricht die Darstellung der Kosten einer Erhaltungsdosis nicht der Definition der ZVT des G-BA, da sowohl die kurzfristige als auch die dauerhafte Gabe von OCS in der Definition von „ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst wirksamen Dosis“ abgebildet ist. Um jedoch auch die Gabe einer kurzfristigen Initiierung oder Erhöhung von OCS abzubilden, führt GSK nachfolgend entsprechend der Darstellung des IQWiG zusätzlich die Kosten für eine 7-tägige Anwendung von maximal 50mg Prednisolon und Prednison an wie sie in der GINA als Höchstdosis und -zeitraum für die akute Behandlung von Exazerbationen empfohlen wird (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016). So belaufen sich die GKV-Kosten von 50mg Prednisolon (z.B. Prednisolon acis® 50 mg, Tabletten PZN: 0985183) auf 3,98€ und 50 mg Prednison (z.B. Cutason® 50 mg Tabletten, PZN: 1389371) auf 8,60€ (<sup>47</sup>acis Arzneimittel GmbH 2014; <sup>48</sup>mibe GmbH Arzneimittel 2015) für eine 7-tägige Behandlung.

Weiterhin stellt das IQWiG in seiner Bewertung auf Seiten 32-33 zu Jahrestherapiekosten fest:

Die Kosten für die einmalige Bestimmung des Gesamt-IgE-Wertes wurden nicht im Rahmen der „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“ im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgeführt.

Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung ( $\leq 7,5$  mg/Tag Prednison oder äquivalent), wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.

Die möglichen höheren Dosen von OCS im Rahmen der Exazerbationsbehandlung sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und fließen daher nicht in die Kosten ein.

*„Für Beclometason, Fluticason, Formoterol, Salmeterol, Beclometason/Formoterol und Budesonid/Formoterol berücksichtigt der pU nicht die von der jeweiligen Fachinformation für Patienten mit Asthma empfohlene maximale Tagesdosis [6,32,35-39,43].*

*Für Beclometason ergeben sich ein geringerer Verbrauch und geringere Therapiekosten, wenn ein Präparat mit einer feineren Partikelgrößenverteilung (z. B. Ventolair) angesetzt wird.“*

*Zudem setzt der pU für Beclometason und Budesonid nicht die jeweils wirtschaftlichste Wirkstärke an. [...]*

Für die Darstellung der Jahrestherapiekosten von ICS+LABA wurde eine in GINA angegebene Hochdosis für eine ICS-Erhaltungstherapie herangezogen (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016). Das IQWiG folgt in seiner Bewertung die Einschätzung von GSK, dass eine ICS-Dosis von  $\geq 880 \mu\text{g}/\text{Tag}$  Fluticasonpropionat oder Vergleichbares [...] einer ausgeschöpften Dosiseskala- tion für die ICS-Erhaltungsdosis entspricht:

*„In Bezug auf die Dosiseskala- tion der langfristigen ICS-Erhaltungstherapie wird die Einschät- zung des pU geteilt. Jedoch ist gemäß Zulassung eine kurzfristige ICS-Dosiseskala- tion etwa für Fluticason bis zu  $2000 \mu\text{g}/\text{Tag}$  z. B. bei einer Verschlechterung von Symptomen möglich“. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation: „Tagesdosen oberhalb von  $1,0 \text{ mg}$  sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden. (<sup>23</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016)*

Wie im Dossier unter Modul 3.1.2 sowie im entsprechenden Kapitel dieser Stellungnahme aus- führlich dargestellt, wird eine weitere Erhöhung der beschriebenen Hochdosen von inhalativen Kortikosteroiden weder vom G-BA in seiner Definition der ZVT gefordert noch wird dieses als sinnvoll erachtet (<sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2016).

Um jedoch dem Vorschlag des IQWiG aufzugreifen wird in der Tabelle 3 daher für die ICS die jeweilig wirtschaftlichste Höchstdosis ICS angegeben. Darüber hinaus wurden auch die Anga- ben für die Höchstdosis von LABA sowie die den Kombinationen aus Beclometason/Formoterol und Budesonid/Formoterol korrigiert.

Weiterhin führt das IQWiG aus:

*„Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit  $1341,40 \text{ €}$  für Tiotropium. Diese An- gabe ist rechnerisch nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der vom pU korrekt angege- benen Dosierung von einmal täglich 2 Hüben ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von  $670,71 \text{ €}$ .“*

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium wurden korrigiert und in der unten dargestellten Tabelle 3 berücksichtigt.

Tabelle 3: Spanne der minimal und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient in Euro

• <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV pro Patient in Euro</b>
• <b>Zu bewertendes Arzneimittel Gesamtpopulation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumab</li> <li>• + ICS hochdosiert + LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24.453,40 €</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumab</li> <li>• + ICS hochdosiert + LABA</li> <li>• + OCS hochdosiert</li> <li>• + Tiotropium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25.266,50 €</li> </ul>
• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
• <i>Gesamtpopulation</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS mitteldosiert + LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 458,38 €</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS hochdosiert + LABA</li> <li>• + OCS hochdosiert</li> <li>• + Tiotropium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.674,16 €</li> </ul>
• <i>IgE-Teilpopulation</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omalizumab in der niedrigst möglichen Dosis</li> <li>• + Gesamt-Serum-IgE-Test</li> <li>• + ICS hochdosiert +LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.097,35 €</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omalizumab in der höchst möglichen Dosis</li> <li>• + Gesamt-Serum-IgE-Test</li> <li>• + ICS hochdosiert +LABA</li> <li>• + OCS hochdosiert</li> <li>• + Tiotropium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 49.286,12 €</li> </ul>		
<p><b>Versorgungsanteile</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf den Seiten 33 zu den Versorgungsanteilen fest:</p> <p><i>„Der pU geht davon aus, dass nur ein sehr geringer Teil der GKV-Zielpopulation mit Mepolizumab behandelt wird. Er nennt keine Gründe für diese Annahme.“</i></p> <p>Die in Abschnitt 3.2.3 des Nutzenbewertungsdossiers zu Mepolizumab hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL Asthma, stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar.</p> <p>Voraussichtlich wird jedoch nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit Mepolizumab behandelt werden. Für 2016 wird bis zum Ende des Jahres eine Anzahl von 2.000 Patienten angenommen. Dies entspricht einer Abweichung von ca. 96% gegenüber dem Gesamtpotenzial der in der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation (45.778). In den darauffolgenden Jahren wird bis Ende 2018 eine Anzahl von ca. 6.000 Patienten unterstellt, die mit Mepolizumab behandelt werden.</p>			
<p><b>Studiendauer</b></p> <p>Das IQWiG formuliert zur Dauer der Studien auf S. 20:</p> <p><i>„Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet, vergleichbar zu anderen chronischen Erkrankungen wie beispielsweise der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.“</i></p> <p>Wir stimmen dem IQWiG in diesem Punkt zu und folgen der aufgezeigten Analogie von vier ab-</p>			

<p>geschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (<i>Eklira<sup>®</sup>/Bretaris<sup>®</sup></i>, <i>Duaklir<sup>®</sup>/Brimica<sup>®</sup></i>, <i>Ultibro<sup>®</sup></i> sowie <i>Anoro<sup>®</sup></i>) zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bei denen das IQWiG sowie der G-BA die Studiendauer von 24 Wochen als adäquat erachtet hat.</p> <p>Somit erfüllen auch die beiden pivotalen Studien MENSA und SIRIUS das Kriterium hinsichtlich der geforderten Studiendauer von 24 Wochen.</p>	
<p><b>Einbindung medizinisch-fachlicher Berater</b></p> <p>Für die Bewertung von Mepolizumab war eine Einbindung eines externen Sachverständigen vorgesehen. Das IQWiG konnte keinen Experten finden, der die notwendigen Voraussetzungen mitbringt und eine Anfrage bei Fachgesellschaften blieb erfolglos.</p> <p>Um den Nutzen eines neuen Medikamentes in seinem Indikationsgebiet verantwortungsvoll und umfassend zu beurteilen, wäre zusätzlich zu den bereits eingebundenen Parteien eine repräsentative medizinisch-fachliche Beratung durch klinisch tätige Fachärzte (Pneumologen) bereits in diesem ersten Schritt der Nutzenbewertung anzustreben, mit dem Ziel, eine möglichst hohe medizinische Qualität der gegebenen Empfehlung an den G-BA zu erreichen. Dabei wäre es wichtig, dass das IQWiG in zukünftigen Bewertungen eine breitere Meinungsbildung, z.B. über Delphi-Panels oder Einbindung der relevanten Fachgesellschaften, im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) oder BdP (Bundesverband der Pneumologen), vornimmt und die externen Berater auch in Fragen der Dossierbewertung mit einbezieht. Eine höhere Transparenz über die Angaben der Berater würde den gesamten Prozess aufwerten. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten im Therapiegebiet tätig. Zudem existieren hochprofessionelle Fachgesellschaften. Aus diesem Grund ist es schwer nachvollziehbar, dass von über 2000 Pneumologen in Deutschland kein Experte die notwendigen Voraussetzungen erfüllen konnte.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- Flood-Page, P., Swenson, C., Faiferman, I., Matthews, J., Williams, M., Brannick, L., Robinson, D., Wenzel, S., Busse, W., Hansel, T. T. 2007, "A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 176, no. 11, pp. 1062-1071.
2. Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Marshall, R. P., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J. 2009, "Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 973-984.
  3. Nair, P., Pizzichini, M. M., Kjarsgaard, M., Inman, M. D., Efthimiadis, A., Pizzichini, E., Hargreave, F. E., O'Byrne, P. M. 2009, "Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia", *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 985-993.
  4. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., Ortega, H., Chanez, P. 2012, "Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial", *The Lancet*, vol. 380, no. 9842, pp. 651-659.
  5. Katz, L. E., Gleich, G. J., Hartley, B. F., Yancey, S. W., Ortega, H. G. 2014, "Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma", *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 11, no. 4, pp. 531-536.
  6. Food and Drug Administration (FDA) 22-6-2015, "PULMONARY-ALLERGY DRUGS ADVISORY COMMITTEE (PADAC) Meeting"  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM450245.pdf> (eingesehen am 9-5-2016)
  7. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Study Report MENSA). (eingesehen am 7-12-2015)
  8. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Study Report SIRIUS). (eingesehen am 24-9-2014)
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-6-2012, "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- Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21\\_AM-RL-XII\\_Extrakte%20aus%20Cannabis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_BAnz.pdf) (eingesehen am 19-5-2016)
  10. Albers, F. C., Price, R. G., & Yancey, S. W. 2016, Effect of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma Receiving Different Levels of Standard of Care (Poster), *Canadian Respiratory Conference*. (eingesehen am 9-5-2016)
  11. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2016"

<http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (eingesehen am 18-5-2016)

12. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. (MEA112997). (eingesehen am 6-10-2014)

13. Food and Drug Administration (FDA) 5-2-2016, "Novel Drugs 2015"

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM485053.pdf> (eingesehen am 20-5-2016)

14. European Medicines Agency (EMA) 12-1-2016, "Human medicines highlights 2015"

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2016/01/WC500199664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2016/01/WC500199664.pdf) (eingesehen am 20-5-2016)

15. Chung, K. F. 2015, "Managing severe asthma in adults: Lessons from the ERS/ATS guidelines", Current opinion in pulmonary medicine, vol. 21, no. 1, pp. 8-15.

16. Arznei-Telegramm (AT) 2016, "MEPOLIZUMAB (NUCALA) BEI SCHWEREM REFRAKTÄREN EOSINOPHILEN ASTHMA", Arznei-Telegramm, vol. 47, no. 4, pp. 34-36.

17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2013, KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013.

<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (eingesehen am 8-12-2015)

18. GlaxoSmithKline (GSK) 2016, "Fachinformation Nucala®"

<http://www.fachinfo.de/suche/Nucala> (eingesehen am 1-4-2016)

19. Ortega, H. G., Yancey, S. W., Mayer, B., Gunsoy, N. B., Keene, O. N., Bleecker, E. R., Brightling, C. E., Pavord, I. D. 2016, "Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies", The Lancet Respiratory Medicine.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-121. (eingesehen am 7-4-2015)

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V, Ergänzende Niederschrift zu Beratungsanforderung 2014-B-121. (eingesehen am 20-5-2016)

22. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R. 2013, "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma", European Respiratory Journal pp. erj02020-2013.

23. GlaxoSmithKline (GSK) 2016, "Fachinformation Flutide® Diskus®"

<http://www.fachinfo.de/suche/fi/007578> (eingesehen am 20-5-2016)

24. Astellas Pharma GmbH 2014, "Fachinformation Budecort® 400 Novolizer®"  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/014263> (eingesehen am 20-5-2016)
25. Orion Pharma 2015, "Fachinformation Beclomet Easyhaler"  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/014415> (eingesehen am 23-5-2016)
26. Harrison, T. W., Osborne, J., Newton, S., Tattersfield, A. E. 2004, "Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial", *The Lancet*, vol. 363, no. 9405, pp. 271-275.
27. Quon, B. S., FitzGerald, J. M., Lemiere, C., Shahidi, N., Ducharme, F. M. 2010, "Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 10.
28. Osborne, J., Mortimer, K., Hubbard, R. B., Tattersfield, A. E., Harrison, T. W. 2009, "Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 180, no. 7, pp. 598-602.
29. Deutsche Atemwegsliga e.V. 13-5-2015, "Asthmaanfall bei Erwachsenen"  
[http://www.atemwegsliga.de/informationmaterial-asthma.html?file=tl\\_files/eigene-dateien/informationmaterial/13%20Asthmaanfall-2014.pdf](http://www.atemwegsliga.de/informationmaterial-asthma.html?file=tl_files/eigene-dateien/informationmaterial/13%20Asthmaanfall-2014.pdf) (eingesehen am 9-5-2016)
30. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, MEA115588: Modified Intent-to-Treat, Table 5.26 - Summary of Asthma Concomitant Medications Started During Treatment. (eingesehen am 18-5-2016)
31. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (App 16.1.1 Amend 1 MENSA). (eingesehen am 9-9-2014)
32. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 9-8-2004, "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V)"  
<http://www.juris.de/jportal/portal/t/cf6/page/homerl.psm1?cmsuri=/juris/de/startseite/dokvorschauseite.jsp&doc.id=BJNR208100004&userHasToLogin=true&docpreview=true&showdoccase=1&metainfo=2> (eingesehen am 19-5-2016)
33. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (App 16.1.1 SIRIUS). (eingesehen am 4-6-2012)
34. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, MEA115575: Intent-to-Treat Table 5.27 - Summary of Asthma Concomitant Medication Started During Treatment. (eingesehen am 18-5-2016)
35. Boehringer Ingelheim (BI) 2014, "Fachinformation Spiriva® Respimat®"  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/010518> (eingesehen am 4-8-2015)

36. Kornmann, O. 2015, Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Mepolizumab - klinische Prüfung MEA115588 und MEA115575. (eingesehen am 6-12-2015)
37. Menzella, F., Lusuardi, M., Galeone, C., Zucchi, L. 2015, "Tailored therapy for severe asthma", *Multidisciplinary respiratory medicine*, vol. 10, no. 1, p. 1.
38. Massanari, M., Holgate, S. T., Busse, W. W., Jimenez, P., Kianifard, F., Zeldin, R. 2010, "Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 2, pp. 188-196.
39. Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hebert, J., Bousquet, J., Beeh, K.-M., Ramos, S., Canonica, G. W., Hedgecock, S. 2005, "Benefits of omalizumab as add  on therapy controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE", *Allergy*, vol. 60, no. 3, pp. 309-316.
40. Hanania, N. A., Alpan, O., Hamilos, D. L., Condemi, J. J., Reyes-Rivera, I., Zhu, J., Rosen, K. E., Eisner, M. D., Wong, D. A., Busse, W. 2011, "Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial", *Annals of internal medicine*, vol. 154, no. 9, pp. 573-582.
41. Chanez, P., Contin-Bordes, C., Garcia, G., Verkindre, C., Didier, A., De Blay, F., de Lara, M. T., Blanco, P., Moreau, J. F., Robinson, P. 2010, "Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 11, pp. 1608-1617.
42. Bousquet, J., Siergiejko, Z., +Üwiebocka, E., Humbert, M., Rabe, K. F., Smith, N., Leo, J., Peckitt, C., Maykut, R., Peachey, G. 2011, "Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE  Émediate no. 5, pp. 671-678.
43. GlaxoSmithKline (GSK) 2016, MEPO ITC Indirect treatment comparison - Mepolizumab versus Omalizumab (IQWiG response). (eingesehen am 18-5-2016)
44. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 2006, "Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE\*", *Journal of the Medical Library Association*, vol. 94, no. 4, p. 451.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 6-2-2014, "Tragende Gründe zum 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 - Vismodegib"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_2013-08-15-D-069\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf) (eingesehen am 17-5-2016)
46. Robert Koch Institut (RKI) 8-4-2015, "Asthma bronchiale Faktenblatt GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" -"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma\\_bronchiale.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma_bronchiale.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 27-5-2015)
47. acis Arzneimittel GmbH 2014, "Fachinformation Prednisolon acis®"  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/013291> (eingesehen am 11-5-2016)

48. mibe GmbH Arzneimittel 2015, "Fachinformation Cutason®"  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/006202> (eingesehen am 11-5-2016)
49. Neyt, M., Chalon, P. X. 2013, "Search MEDLINE for economic evaluations: Tips to translate an OVID strategy into a PubMed one", *PharmacoEconomics*, vol. 31, no. 12, p. 1087.
50. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Final Report). (eingesehen am 13-10-2015)

Anhang  
**Anhang A ZVT**

Tabelle 4 (Anhang): Ergebnisse für OCS-Veränderung –ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für OCS-Veränderung –ITT-ZVT-Population		
		Placebo	Mepolizumab 100 mg s.c.
MEA115575 (SIRI-US)	N	65	67
	<b>Prozentuale OCS-Reduktion von Baseline zu Woche 20-24</b>		
	90% - 100%, n (%)	7 (11)	16 (24)
	75% - <90%, n (%)	5 (8)	12 (18)
	50% - <75%, n (%)	10 (15)	9 (13)
	>0% - <50%, n (%)	7 (11)	7 (10)
	Keine Änderung/mangelnde Asthmakontrolle, n (%)	32 (49)	20 (30)
	Erhöhung der OCS Dosis, n	8	6
	Keine Änderung der OCS Dosis, n	10	6
	mangelnde Asthmakontrolle, n	6	3
	Erhöhung der OCS Dosis und mangelnde Asthmakontrolle, n	8	5
	Keine Änderung der OCS Dosis und mangelnde Asthmakontrolle, n	0	0
	Behandlungsabbruch, n (%)	4 (6)	3 (4)
	Keine Daten zu OCS, n	3	3
	mangelnde Asthmakontrolle, n	1	0

## Anhang B Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – ITC

### Anhang B.1.1 Suchstrategie - bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - ITC

Die bibliografische Recherche in MEDLINE und MEDLINE In-Process wurde nochmals mit dem Studienfilter für MEDLINE von Wong (<sup>44</sup>Wong et al. 2006) durchgeführt. Für die Suche wurde die Suchoberfläche ProQuest, welche bereits im Dossier verwendet wurde, herangezogen.

In der Publikation Wong et al. (<sup>44</sup>Wong et al. 2006) wird als Suchoberfläche jedoch Ovid verwendet. Bei der Verwendung von ProQuest muss die Suchstrategie daher unter Verwendung der aktuellen MeSH-Begriffe (Medical Subject Headings) in die entsprechende Suchmaschinensprache übertragen werden. Hierfür wurde als Grundlage die Publikation Neyt et al. (<sup>49</sup>Neyt, Chalon 2013) verwendet.

In der folgenden Tabelle wird das jeweilige Äquivalent des Ovid-Begriffes in ProQuest dargestellt. Laut Wong müssen „subject headings“ verwendet werden, die in PubMed „unexploded mesh terms“ entsprechen („[Mesh:NoExp]“). Der entsprechende Suchbegriff in ProQuest lautet: mesh.exact. Die Verwendung der MeSH-Begriffe ergibt sich dabei aus der Suche im MEDLINE-Glossar, z.B. lautet der MeSH-Begriff für randomized: random allocation.

Tabelle 5 (Anhang): Übertragung des Wong-Suchfilters in die ProQuest-Suchoberfläche

Ovid Search String	ProQuest Search String
randomized controlled trial.pt.	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")
randomized.mp	MESH.EXACT("Random Allocation") OR TI,AB(randomized)
placebo.mp.	MESH.EXACT("Placebos") OR TI,AB(placebo)

Abkürzungen: pt: publication type; mp: multiple posting (term appears in title, abstract, or subject heading)

Die Recherche erfolgte am 03.05.2016 in den Datenbanken MEDLINE und MEDLINE In-Process. Die Literaturrecherche wurde auf das Zeitsegment 01.01.1997-06.11.2015 beschränkt um denselben Zeitraum, wie in der ursprünglichen Suche, abzubilden.

Tabelle 6 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE und MEDLINE In-Process - ITC

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE und MEDLINE In-Process	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest	
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	01.01.1997 - 06.11.2015	
<b>Suchfilter</b>	Wong et al ( <sup>44</sup> Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	TI,AB(Asthma) OR MESH.EXACT("Asthma")	143190
2	TI,AB(Omalizu mab) OR TI,AB(RhuMAb-E25) OR TI,AB(RhuMAbE25) OR TI,AB(RhuMAb E25) OR TI,AB(Xolair) OR TI,AB(242138-07-4)	1175
3	TI,AB(Mepolizumab) OR TI,AB(SB-240563) OR TI,AB(SB240563) OR TI,AB(SB 240563) OR TI,AB(NUCALA) OR TI,AB(196078-29-2)	146
4	OR/2,3	1301
5	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	409289
6	MESH.EXACT("Random Allocation") OR TI,AB(randomized)	492774
7	MESH.EXACT("Placebos") OR TI,AB(placebo)	183936
8	OR 5,6,7	721714
9	AND/1,4,8	194

Die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche in MEDLINE und MEDLINE In-Process sind der Stellungnahme beigelegt.

### Anhang B.1.2 Ergebnis der bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – ITC

Zwischen der im Dossier dargestellten Suche und der neu durchgeführten Suche am 03.05.2016 ergibt sich eine Diskrepanz von 16 Treffern. Eine detaillierte Übersicht ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7 (Anhang): Ergebnis der bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - ITC

Anzahl der Treffer in MEDLINE und MEDLINE In-Process – Suche im Dossier dargestellt (06.11.2015)	182
Anzahl der Treffer in MEDLINE und MEDLINE In-Process – Suche am 03.05.2016	194
Anzahl der Dubletten	180
Anzahl der Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016 neu dazugekommen sind	14
Anzahl der Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016, bedingt durch Titeländerung, nicht mehr enthalten sind	2

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien wurde anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Alle 16 Treffer werden im Rahmen des Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen.

Es ergeben sich demzufolge keine weiteren relevanten Publikationen für den indirekten Vergleich.

In der nachfolgenden Übersicht werden die 16 Treffer mit entsprechendem Ausschlussgrund aufgeführt.

Tabelle 8 (Anhang): Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016 neu dazugekommen sind

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Humbert, M; Tonnel, A B	Anti IgE antibodies for the treatment of difficult asthma	Revue des Maladies Respiratoires. 2005; 22 (6 Pt 1): 983-990.	A1 (Unvollständige Studieninformation)
2	Paterniti, Miya O; Breslin, Linda M; Courneya, Jean Paul; Sterba, Patricia M; Hamilton, Robert G; MacGlashan Jr., Donald W; Saini, Sarbjit S	Differences in effects of omalizumab on late-phase responses to allergen challenge in the skin and nose at the time of basophil hyporesponsiveness	J Invest Dermatol. 2014; 134 (6):1743-4.	A1 (Unvollständige Studieninformation)
3	Antoniou, Sabina A	Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia.	Expert Opin Investig Drugs. 2009;18 (6): 869-71.	A3 (Duplikat: Cochrane)
4	Busse, William W; Massanari, Marc; Kianifard, Farid; Geba, Gregory P	Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: A pooled analysis	Curr Med Res Opin. 2007; 23 (10):2379-86.	A3 (Duplikat: Embase)
5	Busse, William; Spector, Sheldon; Rosén, Karin; Wang, Yan; Alpan, Oral	High eosinophil count: A potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects	J Allergy Clin Immunol. 2013; 132 (2):485-6.	A3 (Duplikat: Embase)
6	Dewilde, S; Turk, F; Tambour, M; Sandström, T	The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden.	Curr Med Res Opin. 2006; 22 (9):1765-76.	A3 (Duplikat:Cochrane)
7	Eisner, Mark D; Yegin, Ashley; Trzaskoma, Benjamin	Severity of asthma score predicts clinical outcomes in patients with moderate to severe persistent asthma	Chest. 2012; 141 (1): 58-65.	A3 (Duplikat: Cochrane)
8	Just, J; Sahraoui, F; Le Gros, V; Grimfeld, A	Effectiveness of omalizumab in monozygotic twin sisters with severe allergic asthma	Allergy. 2007; 62 (4): 453-4.	A3 (Duplikat: Embase)
9	Liu, Yao; Zhang, Song; Li, Dao-Wie; Jiang, Shu-Juan	Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials	PLoS ONE 2013; 8 (3).	A3 (Duplikat von Zitat Nr. 15)
10	McNicholl, Diarmuid M; Stevenson, Michael; McGarvey, Lorcan P; Heaney, Liam G	The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma	Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186 (11): 1102-8.	A3 (Duplikat: Cochrane)

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
11	Ortega, Hector G.; Liu, Mark C.; Pavord, Ian D.; Brusselle, Guy G.; FitzGerald, J. M.; Chetta, Alfredo; Humbert, Marc; Katz, Lynn E.; Keene, Oliver N.; Yancey, Steven W.; Chanez, Pascal; Investigators, Mensa	Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma	N Engl J Med. 2014; 371: 1198-207.	A3 (Duplikat von Zitat Nr. 16)
12	Prazma, C M; Wenzel, S; Barnes, N; Douglass, J A; Hartley, B F; Ortega, Hector	Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab	Thorax. 2014; 69 (12):1141-2.	A3 (Duplikat: Embase)
13	Kornmann, Oliver; Watz, Henrik; Fuhr, Rainard; Krug, Norbert; Erpenbeck, Veit J; Kaiser, Guenther	Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table	Pulm Pharmacol Ther. 2014; 28 (2): 149-53.	E5 (Studententyp)
14	Lowe, Philip J; Georgiou, Panayiotis; Canvin, Janice	Revision of omalizumab dosing table for dosing every 4 instead of 2 weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE	Regul Toxicol Pharmacol. 2015; 71(1): 68-77.	E5 (Studententyp)

Tabelle 9 (Anhang): Treffer, die bei der Suche am 03.05.2016, bedingt durch Titeländerung, nicht mehr enthalten sind

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ursprünglicher Ausschlussgrund
15	Liu, Yao; Zhang, Song; Li, Dao-Wie; Jiang, Shu-Juan	Correction: Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials (PLoS ONE)	PLoS ONE 2013; 8 (3).	A3 (Duplikat: Embase)
16	Ortega, Hector G.; Liu, Mark C.; Pavord, Ian D.; Brusselle, Guy G.; FitzGerald, J. M.; Chetta, Alfredo; Humbert, Marc; Katz, Lynn E.; Keene, Oliver N.; Yancey, Steven W.; Chanez, Pascal; Investigators, Mensa	Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. TL - 371	N Engl J Med. 2014; 371: 1198-207.	A3 (Duplikat: Embase)

## Anhang C Weitere Untersuchungen

### Anhang C.1 Weitere Untersuchungen - MEA115661

#### Anhang C.1.1 Endpunkt: Mortalität - MEA115661

Tabelle 10 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität - AT Population

Studie		Ergebnisse für Mortalität – AT Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.		
		Vorher Placebo	Vorher Mepolizumab	Gesamt
MEA115661	N	237	414	651
	Gesamt mortalität, n (%)	0	0	0
Quellen: <sup>(20)</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 7.03)				

#### Anhang C.1.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse - MEA115661

Tabelle 11 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - AT Population on treatment

Studie		Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – AT Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.		
		Vorher Placebo	Vorher Mepolizumab	Gesamt
MEA115661	N	237	414	651

<b>Studie</b> <b>Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – AT Population</b>			
	<b>Mepolizumab 100 mg s.c.</b>		
	<b>Vorher Placebo</b>	<b>Vorher Mepolizumab</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	200 (84)	358 (86)	558 (86)
Quellen: ( <sup>20</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 7.03)			

### **Anhang C.1.3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - MEA115661**

Tabelle 12 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - AT Population on treatment

<b>Studie</b> <b>Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – AT Population</b>			
	<b>Mepolizumab 100 mg s.c.</b>		
	<b>Vorher Placebo</b>	<b>Vorher Mepolizumab</b>	<b>Gesamt</b>
<b>MEA115661</b>	<b>N</b>	237	414
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	36 (15)	58 (14)
Quellen: ( <sup>20</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 7.03)			

### **Anhang C.1.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - MEA115661**

Tabelle 13 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - AT Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – AT Population			
		Mepolizumab 100 mg s.c.		
		Vorher Placebo	Vorher Mepolizumab	Gesamt
MEA115661	N	237	414	651
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	11 (3)	12 (2)
Quellen: ( <sup>20</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 7.03)				

#### Anhang C.1.5 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - MEA115661

Tabelle 14 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - AT Population on treatment

Studie	Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – AT Population			
		Mepolizumab 100 mg s.c.		
		Vorher Placebo	Vorher Mepolizumab	Gesamt
MEA115661	N	237	414	651
<b>Systemische Reaktionen</b>				
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	7 (3)	6 (1)	13 (2)
<b>Lokale Reaktionen an der Einstichstelle</b>				
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	15 (6)	14 (3)	29 (4)
<b>Kardiale Ereignisse</b>				

<b>Studie</b>	<b>Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – AT Population</b>		
	<b>Mepolizumab 100 mg s.c.</b>		
	<b>Vorher Placebo</b>	<b>Vorher Mepolizumab</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	12 (5)	13 (3)	25 (4)
<b>Schwerwiegende Infektionen und Infestationen</b>			
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	11 (5)	15 (4)	26 (4)
<b>Malignome [1]</b>			
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
[1] Blasen-, Endometrium-, Brust- und Magenkarzinom			
Quellen: ( <sup>50</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 7.04, 7.12, 7.21, 7.23)			

## Anhang C.2 Weitere Untersuchungen – MEA112997 (DREAM)

### Anhang C.2.1 Endpunkt: Mortalität - MEA112997 (DREAM)

Tabelle 15 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Safety-Population

Studie		Ergebnisse für Mortalität – Safety-Population	
		Placebo	Mepolizumab 75 mg i.v.
MEA112997 (DREAM)	N	155	153
	Gesamt mortalität, n(%)	0	0

Quellen: (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 7.02)

### Anhang C.2.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse - MEA112997 (DREAM)

Tabelle 16 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Safety-Population on treatment

Studie		Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Safety-Population	
		Placebo	Mepolizumab 75 mg i.v.
MEA112997 (DREAM)	N	155	153
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	119 (77)	126 (82)

Quellen: (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 7.02)

### Anhang C.2.3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - MEA112997 (DREAM)

Tabelle 17 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population on treatment

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population		
		Placebo	Mepolizumab 75 mg i.v.
<b>MEA112997 (DREAM)</b>	N	155	153
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	25 (16)	20 (13)

Quellen: <sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 7.02

#### Anhang C.2.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - MEA112997 (DREAM)

Tabelle 18 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Safety-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Safety-Population		
		Placebo	Mepolizumab 75 mg i.v.
<b>MEA112997 (DREAM)</b>	N	155	153
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	6 (4)	5 (3)

Quellen: <sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 7.02

#### Anhang C.2.5 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - MEA112997 (DREAM)

Tabelle 19 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Safety-Population

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Safety-Population	Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Safety-Population	
		Placebo	Mepolizumab 75 mg i.v.
MEA112997 (DREAM)	N	155	153
<b>Infektionen und Infestationen</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	89 (57)	91 (59)
<b>Schwerwiegende Infektionen und Infestationen</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	5 (3)	7 (5)
<b>Neoplasien, Malignome und nicht spezifiziert (einschließlich Zysten und Polypen)</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (<1)	2 (1)
<b>Malignome [1]</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	1 (<1)
<b>Kardiale Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	4 (3)	4 (3)
<b>Schwerwiegende kardiale Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (<1)	2 (1)
<b>Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	3 (2)	4 (3)
<b>Schwerwiegende ischämische Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	2 (1)	2 (1)
[1] Basalzellkarzinom			
Quellen: ( <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 7.03; 7.09, 7.49, 7.50)			

## 7.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Mepolizumab (Nucala)<sup>®</sup> von GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co KG veröffentlicht.</p> <p>Mepolizumab wird als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten angewendet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hatte der G-BA wie folgt festgelegt:</p> <p>„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die zwei vom Hersteller vorgelegten placebo-kontrollierten Studien seien nach Auffassung des IQWiG für die Nutzenbewertung ungeeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt sei. Die vom G-BA geforderten Therapieeskalationen seien weder vor noch während den Studien ausgeschöpft worden.</p> <p>Darüber hinaus hatte der Hersteller einen indirekten Vergleich gegenüber Omalizumab vorgelegt. Auch dieser wurde vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt: Die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen teilweise nicht die Anforderungen an die Mindeststudien-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dauer oder die nötige Patientenpopulation.	
<p><b>Keine Einbindung externer Sachverständiger</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung verweist das IQWiG, dass für die Dossierbewertung nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung stand, obgleich dies für die Bewertung vorgesehen war. Zielsetzung dieser Beratung war die die „schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis“. Im weiteren Projektverlauf war zudem eine weitere Einbindung bei spezifischen Fragen vorgesehen. Begründet wird dies die fehlende Einbindung von Experten wie folgt: „Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“</p> <p>Es ist bedenklich, dass dem IQWiG keine ausgewiesenen Experten für die Bewertung zur Verfügung stehen, die den vom Institut gesetzten notwendigen Voraussetzungen genügen würden.</p> <p>Vor dem Hintergrund der seitens des vfa mehrfach geäußerten Kritik hinsichtlich der fehlenden Einbeziehung mehrerer (statt einzelner) Sachverständiger bzw. der fehlenden Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen, erscheint die in diesem Verfahren in Gänze nicht erfolgte Einbeziehung eines externen medizinisch-fachlichen Experten umso bedauerlicher.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Best verfügbare Evidenz nicht herangezogen</b></p> <p><i>Direkte Vergleiche</i></p> <p>Das IQWiG stuft die beiden randomisiert-kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ein. Nach Auffassung des Instituts wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt, da die geforderte Therapieeskalation nicht ausgeschöpft wurde. Obwohl das IQWiG die Auffassung des Herstellers teilt, dass die geforderte Dosisescalation der langfristigen ICS-Erhaltungstherapie in der Studie MENSA gegeben war, sei eine zusätzliche kurzfristige ICS-Dosisescalation nicht möglich gewesen. Weiterhin blieb es nach Auffassung des Instituts unklar, „ob nur die Fortführung bestehender Erhaltungstherapien mit OCS erlaubt war oder ob auch der neue Beginn einer OCS-Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie möglich war.“ Obgleich in der Studie MENSA 16 % der Placebo-Patienten bzw. 17 % der Mepolizumab-Patienten bei Studieneinschluss Tiotropium als Begleitmedikation erhielten und diese bis zum Ende der Studie fortsetzen konnten, sei nach Auffassung des IQWiG eine Therapieeskalation mit Tiotropium ebenfalls als nicht erfüllt anzusehen.</p> <p>In der Studie SIRIUS haben nach Ausführungen des IQWiG alle Patienten neben hochdosierten ICS und LABA außerdem seit mindestens 6 Monaten eine stabile Therapie mit OCS erhalten. Demnach gelte laut IQWiG „Für diese Patienten würden patientenindividuelle Eskalationsmöglichkeiten der Vergleichstherapie insbesondere in einer zusätzlichen Gabe von Omalizumab oder Tiotropium sowie in einer Dosisanpassung der OCS bestehen.“ Zudem durchliefen die Patienten zunächst eine Optimierungsphase bezüglich OCS, in der auf die niedrigste noch effektive OCS-Dosis eingestellt wurde. Ebenso wurden 33 % der Pati-</p>	<p>Ausführungen zum Heranziehen und zur Bewertung der direkten und indirekten Vergleiche: siehe Antwort zum Punkt „Patientenindividuelle Therapieeskalation“ und „Indirekte Vergleiche“ bei der Stellungnahme von <i>GlaxoSmithKline</i> (Seite 59 ff und 73ff).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt. Nach Auffassung des IQWiG fehle hier jedoch eine weitere Option der Therapie- eskalation mit Omalizumab und Tiotropium.</p> <p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Der vom Hersteller vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Omalizumab sei nach Auffassung des IQWiG ebenfalls nicht verwertbar gewesen.</p> <p>Die Studie Chanez 2010 (auf der Omalizumab-Seite) erfüllte demnach mit der 16-wöchigen Behandlungsdauer nicht die IQWiG-Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht angemessen. Es erschließt sich aus methodischer Sicht nicht, warum die verfügbare Evidenz nach 16 Wochen als soweit irrelevant eingestuft wird, dass sie nicht erwähnenswert erscheint.</p> <p>Die Studie INNOVATE war nach Auffassung des IQWiG für die Bewertung nicht relevant, da die eingeschlossenen Patienten nur teilweise der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Zudem sei kein Nachweis erfolgt, warum diese Populationen trotzdem geeignet sein könne. Eine Selektion war ohne patientenindividuelle Daten nicht möglich.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Die Auslegung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der Eignungskriterien der eingereichten Studien durch das IQWiG führt zu einem Ausschluss der verfügbaren direkt vergleichenden und indirekten Evidenz. Es erscheint nicht sachgemäß, den gesamten zur Verfügung stehenden Erkenntnisstand nicht heranzuziehen. Insbesondere vor dem Hintergrund der nicht erfolgten Einbindung des externen medizinischen Sachverständs, sollte die Beurteilung des IQWiG einer</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kritischen Prüfung unterzogen werden.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

### 7.3 Stellungnahme: Dr.med. Martin Hoffmann

Datum	14.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/ Nucala
Stellungnahme von	Dr.med. Martin Hoffmann Hildesheimer Str. 98b 30173 Hannover

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schweres eosinophiles Asthma</p> <p>Die Patientengruppe mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist lediglich eine kleine Gruppe innerhalb der Asthmatiker, welche unter anderem in den internationalen ATS/ERS Empfehlungen zu schwerem Asthma von Chung et al. beschrieben sind (Chung 2014). Diese leidet wie sich aus dem Namen ableitet an einer schweren Form des Asthmas. Hier sind Asthmaanfälle nicht selten, die zumeist tägliche auftretenden Symptome hindern meine Patienten an der Ausübung ihrer Angelegenheiten und viele meiner Patienten haben bereits erhebliche Nebenwirkungen vor allem wegen der häufig nötigen systemischen Kortikoide. Diese stellen besonders beim schweren eosinophilen Asthma fast immer die einzige noch mögliche Behandlung dar. Inhalative Kortikoide wurden bei diesen Patienten über die Zeit dem Stufenansatz z.B. der GINA bereits auf die Höchstdosen titriert und Optionen der Bronchodilatation wie LABAs, besonders wegen der beobachteten synergistischen Effekte zwischen inhalativen Kortokosteroide und LABAs, und seit der Zulassung des LAMAs Tiotropium für Asthma auch diese, wurden hinzugezogen.</p> <p>Trotz dieser ausgereizten Therapie leiden diese Patienten wie oben dargestellt an häufigen Exazerbationen, der Symptomatik und den Nebenwirkungen durch die Medikation.</p> <p>Bei diesen Patienten besteht ein Bedarf die genannten Punkte anzugehen. Diese Punkte finden sich daher auch in dem vor kurzem veröffentlichten Update der GINA-Empfehlungen zum Asthmamanagement.</p>	

*Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mögliche Quellen: Chung 2014, GINA 2016	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: „Therapieeskalation in MENSA und SIRIUS nicht erfüllt“</p> <p>Die patientenindividuelle Therapieeskalation ist bereits vor Beginn der Studie erfolgt. Wie oben beschrieben, haben die Patienten eine lange Krankheitsgeschichte und die Medikation ist bei diesen Patienten auf ein Maximum titriert, um diese Patienten halbwegs stabil halten zu können. Ich kenne meine Patienten in der Regel seit Jahren und bin sicher, dass alle in den Studien eingeschlossenen Patienten ebenso „austherapiert“ waren wie meine! Ich habe natürlich auch an den Zulassungsstudien für Mepolizumab teilgenommen.</p> <p>Zudem ist eine kurzfristige Verdoppelung der Dosis des inhalativen Kortikoids wie vom IQWiG beschrieben, nicht sinnvoll und hilfreich, unter anderem weil die Patienten bereits eine inhalative Hochdosis bekommen. Hier ist aus der praktischen Erfahrung heraus die kurzfristige Gabe von systemischen Kortikoiden indiziert und findet sich so auch in den gängigen Asthma-Notfallplänen wieder.</p> <p>Quellen: z.B. GINA, AWL oder abgelaufenen NVL</p> <p>Das IQWiG erwähnt überdies Tiotropium als Therapieeskalation. Tiotropium war, als die Studien begannen, lediglich für die Behand-</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Therapieeskalation in MENSA und SIRIUS nicht erfüllt“: siehe Antwort zum Punkt „Patientenindividuelle Therapieeskalation“ bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff).</p>

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung der COPD zugelassen. Zudem ist fraglich, welchen Effekt die reine Bronchodilatation durch Tiotropium bei diesen Patienten mit eosinophiler Entzündung hat. Hierzu liegen keine belastbaren Daten vor. Aus der eigenen Erfahrung (Behandlung zahlreicher Patienten (&gt;100) mit Tiotropium/Spiriva Respimat seit Zulassung für die Asthmatherapie oder seit Jahren im Rahmen „off label“) lässt sich jedoch definitiv ein fehlender Effekt, insbesondere auf die Reduktion inhalativer oder oraler Steroide oder die Rate an (zum Teil schweren) Exacerbationen bei dieser Patientenpopulation ableiten!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einschlusskriterien bilden definitiv die maximale Eskalation patientenindividuell sowohl vor als auch während der Studie ab. Systemische Kortikoide konnten bzw. mussten im Verlauf der Studien zur Behandlung von Exazerbationen im Sinne der geforderten Eskalation hinzugezogen bzw. erhöht werden. Daher sind die Kriterien der patientenindividuellen Therapieeskalation ohne jeden Zweifel erfüllt.</p>	

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: „SIRIUS: Rückkehr zu vorherigen Dosis ist keine Eskalation“</p> <p>Auf Grund der zum Teil schweren Nebenwirkungen, ist es ein sehr wichtiges Ziel bei Patienten mit schwerem Asthma, die Menge systemischer Kortikoide zu reduzieren. In der SIRIUS-Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht (vgl. Einschlusskriterien), die täglich orales Prednisolon einnehmen mussten, um überhaupt mit ihrem Asthma klar zu kommen. Für solche Patienten ist es ein wichtiges Therapieziel, die Menge an „Kortison“ zu minimieren, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Dies hat die GINA auch in die Ziele des Asthma-Managements mit aufgenommen. Orale Kortikoide sind aus der Liste der „preferred controller choice“ herausgenommen worden (GINA 2016). Genau diese Reduzierung hat die SIRIUS-Studie untersucht. In der ersten Phase wurde die bestehende Dosis der systemischen Kortikoide sowohl gesenkt als auch erhöht (je nach Kontrollzustand des jeweiligen Patienten optimiert). Nur wenn die Patienten auf dieser optimierten Dosis stabil (im Studienprotokoll definierte Kriterien) waren, konnten Sie in die nächste Phase der Studie übergehen. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die jeweilige Kortikoid-Dosis des Patienten nach einem vordefinierten Schema gesenkt, sofern dies der Kontrollzustand des Asthmas des jeweiligen Patienten zulies. Sollte der Zustand des Patient diese Senkung nicht zulassen (definierte Kriterien vgl. Protokoll), sollte der Patient auf der bestehenden Dosis verbleiben bzw. bei einer</p>	<p>Das zentrale Ziel der Asthma-Therapie ist einerseits die optimale Behandlung der Patienten zur Reduktion der Asthma-bezogenen Symptome und andererseits die Medikation so gering wie nötig zu dosieren, um dem Patienten nicht unnötig mit Nebenwirkungen zu belasten. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Kontrollarm der Studie SIRIUS eher eine Reduktion ihrer Asthmatherapie erhalten haben, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Umsetzung der „patientenindividuellen Therapieeskalation“ im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten kann die SIRIUS-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) herangezogen werden. Insgesamt bestehen jedoch hinsichtlich der Aussagekraft der SIRIUS-Studie Unsicherheiten, insbesondere im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt wird daher die Auswahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbi-</p>

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung auf die nächst höhere Dosis zurückgesetzt werden. Für die Behandlung von Exazerbationen war zudem eine mindestens Verdoppelung der bestehenden Kortikoid-Dosis gefordert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In SIRIUS bestand ein stufenweiser Ansatz. Nach einem durch den Gesundheitszustand (definierte Kriterien im Protokoll) möglichen Wechsel von einer Kortikoid-Stufe in eine neue Kortikoid-Stufe erfolgte eine Neu beurteilung des Gesundheitszustands des Patienten auf der neuen Kortikoid-Stufe. Es wurde dann wieder entschieden, ob eine Reduktion der Dosis dem Studienziel folgend möglich ist, eine Beibehaltung der derzeitigen Dosis oder gar eine Erhöhung der derzeitigen Dosis nötig ist.</p> <p>Auf Grund dieser immer wieder stattfindenden Neu beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes auf der derzeitigen Kortikoid-Stufe stellt eine Erhöhung der Kortikoid-Dosis zu einer in der Vergangenheit liegenden höheren Dosierung nach meinem Verständnis keine Rückkehr dar, sondern eine (unerfreuliche) Eskalation der derzeitigen Kortikoid-Dosis.</p>	<p>dität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie SIRIUS für die Patientengruppe b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.</p> <p>Dabei wird dem Endpunkt „OCS-Reduktionen auf <math>\leq 5</math> mg/Tag“ Rechnung getragen, welcher eine statistisch signifikante Verbesserung durch Mepolizumab im Vergleich zum Kontrollarm zeigt. Dabei zeigte der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier</p>

Stellungnehmer: Dr.med. Martin Hoffmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

## Literaturverzeichnis

1. Chung 2014, GINA 2016
2. GINA, AWL oder abgelaufenen NVL

#### 7.4 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	20. Mai 2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab / Nucala®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.05.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab (Nucala®) nehmen.</p> <p>Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten. AstraZeneca plant ein neues Produkt zur Behandlung des schweren Asthmas auf den Markt zu bringen und ist daher von dem Verfahren betroffen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu Abschnitt 1.1 – Verlauf des Projektes (S. 1): <i>Einbindung externer Sachverständiger</i></p> <p>Das IQWiG zieht gemäß seines gesetzlichen Auftrags externe Sachverständige (eine Beraterin/einen Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen) in seine Arbeit ein und beauftragt diese, bei Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V beratend mitzuwirken. Dabei sind Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischem Bedarf und Stand der medizinischen Praxis schriftlich zu beantworten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen (1, 2).</p> <p>Die für die vorliegende Bewertung vorgesehene Einbindung eines externen Sachverständigen ist nicht erfolgt. Damit wurde in die in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), §1, Satz 1, geforderte transparente Entscheidung die Sicht eines externen Sachverständigen nicht einbezogen: „Die Verfahrensordnung bezweckt transparente und rechtssichere Entscheidungen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dessen Hinweisen zu Qualität, Versorgungsaspekten von Alter, biologi-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schem und sozialem Geschlecht sowie lebenslagenspezifischen Besonderheiten entsprechen, die berechtigten Interessen der Betroffenen angemessen berücksichtigen..." (3).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist vor diesem Hintergrund zu bemängeln, dass durch das IQWiG kein externer Sachverständiger zu medizinisch-fachlichen Fragestellungen eingebunden wurde. Vor allem bei der Beurteilung der Patientenrelevanz von Endpunkten ist eine transparente Darstellung der Fragestellungen sowie der Antworten von externen Sachverständigen zu fordern.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG-Bericht Nr. 337. Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 12.11.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tiotropium-Olodaterol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Methodenpapier Version 4.2 vom 22.04.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.04.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).

## 7.5 Stellungnahme: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe

Datum	22. Mai 2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab - 2016-02-01-D-211
Stellungnahme von	PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe Allergie- und Asthma-Zentrum Westend Praxis Hanf, Ackermann u. Kleine-Tebbe Spandauer Damm 130, Haus 9 14050 Berlin Email: kleine-tebbe@allergie-experten.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne Beteiligung externer ärztlicher-medizinischer Sachverständiger (siehe S.1 von <sup>[1]</sup>). Damit wurde die Chance einer ausgewogenen Bewertung nicht ausreichend genutzt. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen des Vorsitzenden des G-BA, Prof. Josef Hecken.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Somit entfiel eine Stellungnahme zu den Themenbereichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsbild(er) / Krankheitsfolgen,</li> <li>- Therapieziele,</li> <li>- Patienten im deutschen Versorgungsalltag,</li> <li>- Therapieoptionen,</li> <li>- therapeutischer Bedarf und</li> <li>- Stand der medizinischen Praxis</li> </ul>	
<p>Soweit erkenntlich aus dem Dossier <sup>[1]</sup>, wurde als einzige Person einer Patientenorganisation Herr Michael Köhler (Vorsitzender der Deutschen Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V. - DPLA) in die Beratung mit einbezogen. Dies spiegelt unmittelbar die unzureichende Beteiligung von potentiell betroffenen Patienten(organisationen) wider.</p>	
<p>Das Dossier ignoriert letztlich die Vorteile und den Nutzen einer gezielten Anti-IL5-Therapie beim schweren refraktären eosinophilen Asthma (mit häufig nicht-allergischen Formen), von der sorgfältig ausgewählte Patienten profitieren können. Eine Überarbeitung wäre daher wünschenswert, um dem G-BA eine bessere Grundlage zur Entscheidung zu liefern.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3, Zeile 20ff.	<p><i>"Der G-BA legt außerdem fest, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht."</i></p> <p>Anmerkung: Die Festlegung des G-BA ist insofern problematisch, weil damit die Ziele und Endpunkte von sog. Exazerbationsstudien für die Nutzenbewertung "ausgehebelt" und letztlich ignoriert werden. Nur bei Fortsetzung eingangs vereinbarter Therapien, klaren Definitionen von Asthma-Exazerbationen und verbindlichen Vorgaben zum Verhalten (u.a. Bedarfsmedikation) ist eine Exazerbationsstudie auswertbar <sup>[2]</sup>. Die geforderte Vergleichstherapie - durchaus richtig und sinnvoll im klinischen Alltag - eignet sich <i>per se</i> nicht für eine Kontrollgruppe im Rahmen klinischer Exazerbationsstudien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzender Satz: Die "zweckmäßige Vergleichstherapie" im Sinne des GBA ist für die Bewertung von Exazerbationsstudien zur Erprobung neuer Behandlungsoptionen beim schweren refraktären Asthma allerdings nur bedingt geeignet.</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Patientenindividuelle Therapieeskalation“ siehe Ausführungen zum selben Thema bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff).</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, Zeile 1 u. 2.	<p><i>"Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichenden Studien...."</i></p> <p>Anmerkung: Da bei den Mepolizumab-Studien <sup>[3, 4]</sup> die Probanden von in der Asthmatherapie erfahrenen Studienärzten ausgewählt wurden, ist davon auszugehen, dass für die Patienten im Vorfeld bereits alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (incl. Tiotropiumbromid und Omalizumab, sofern in dem Land verfügbar und zugelassen) gebührend berücksichtigt worden waren. Das entspricht zumindest der Erfahrung des Stellungnehmers während der aktiven Teilnahme an einer klinischen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom pU vorgelegten Daten sind teilweise geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichenden Studien....</p>	Ausführungen zum Thema „Patientenindividuelle Therapieeskalation“: siehe Ausführungen zum selben Thema bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff).
Seite 4, Zeile 6-8	<p><i>"...:die Studien MENSA (MEA115588) und SIRIUS (MEA115575). Beide Studien sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant"</i></p> <p>Anmerkung: Wie bereits ausgeführt, sind die Studien durchaus geeignet, einen Zusatznutzen zu begründen.</p>	Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zieht der pharmazeutische Unternehmer die zwei randomisierten kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS heran, jedoch konnte aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten nur die Studie SIRIUS für die Nut-

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: ...:die Studien MENSA (MEA115588) und SIRIUS (MEA115575). Beide Studien werden für die vorliegende Bewertung berücksichtigt</p>	<p>zenbewertung nach § 35a herangezogen werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bzgl. der Ausschöpfung der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten der Asthmatherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die <b>MENSA</b>-Studie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V herangezogen werden. Die Patienten wiesen bereits zu Studienbeginn ein schweres unkontrolliertes Asthma auf, sodass eine über die in der Studie vorgesehenen und erlaubten Therapiemöglichkeiten hinausgehende Therapieeskalation mit OCS, Tiotropium und ggf. auch mit Omalizumab notwendig gewesen wäre, um einerseits die Symptome der Patienten zu behandeln und andererseits einen geeigneten Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Insgesamt ist damit unklar, ob die Patienten im Kontrollarm eine adäquate Therapie – auch im Hinblick auf den aktuellen deutschen Versorgungsalltag, der auch Tiotropium als zusätzliche Option einschließt – erhielten.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten kann die Studie MENSA für eine Bewertung des Zusatznutzens weder für die Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, noch für Patientenpopulation b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, herangezogen werden. Da für die Patientenpopulation a) nur die MENSA-Studie vorgelegt wurde und diese jedoch aus den beschriebenen Gründen nicht für eine Bewertung herangezogen werden kann, ist somit ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie <b>SIRIUS</b> für die Patientengruppe b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkrankung als gering ein.</p> <p>Dabei wird dem Endpunkt „OCS-Reduktionen auf <math>\leq 5</math> mg/Tag“ Rechnung getragen, welcher eine statistisch signifikante Verbesserung durch Mepolizumab im Vergleich zum Kontrollarm zeigt. Dabei zeigte der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>
Seite 4, letzter Absatz u. Seite 5, erster Absatz	<p><i>"Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt, .... sind die Studien MENSA und SIRIUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit verschiedenen von G-BA genannten Optionen, nicht geeignet."</i></p> <p>Anmerkung: Dieser Absatz ignoriert die wesentlichen Bedingungen für Exazerbationsstudien und damit den Nutzen, der sich für das schwere refraktäre eosinophile Asthma aus den besagten Studien [3, 4] ableitet.</p>	Siehe vorherige Kommentare.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Auch wenn eine zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht in der vom G-BA definierten Form umgesetzt worden ist, wurde eine Therapieoptimierung/-eskalationen bereits vor den Studien durch die Auswahl der Patienten mit refraktärem und trotz Therapie mit hochdosierten ICS + LABA nichtkontrolliertem Asthma berücksichtigt. Auch während des Studienverlaufs war jeweils in beiden Armen die Gabe von Bedarfsmedikation möglich; der Beginn oder die Eskalation einer Kontrollmedikation hätte hingegen die als Endpunkte vorgesehenen Exazerbationen zur Auswertung konterkariert. Deswegen sind die Studien MENSA und SIRIUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchaus geeignet.</p>	
Seite 6, Tab. 2	<p>Anmerkung: Die Tabelle 2 ignoriert die selektive Indikation (abhängig von der absoluten Blut-Eosinophilenzahl) zur Mepolizumab-Therapie. Das schwere eosinophile Asthma imponiert häufig als nicht-allergischer Phänotyp (ohne IgE-vermittelte Allergiebereitschaft der Patienten) und bietet daher gar keine Grundlage zur Therapie mit dem Anti-IgE-Präparat Omalizumab. Daher ist der Mepolizumab-Effekt (weniger Asthmaexazerbationen) in einer posthoc-Analyse als unabhängig von einer zuvor durchgeführten Anti-IgE-Therapie anzusehen <sup>[5]</sup>. Auch der zusätzliche Einsatz von Tiotropiumbromid sollte in diesem Zusammenhang nicht überschätzt werden, da in den zugehörigen</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium/Omalizumab“ siehe Antwort zum entsprechenden Punkt bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff.)</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin; kleine-tebbe@allergie-experten.de

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien <sup>[9]</sup> die Effekte nicht nach Asthmaphänotypen differenziert wurden und dem Medikament eher beim nicht-eosinophilen Asthma bronchiale ein therapeutischer Stellenwert eingeräumt wird <sup>[7]</sup>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen von Mepolizumab besteht bei refraktärem schweren nicht-kontrollierten eosinophilen Asthma bronchiale.</p>	
	<p>Anmerkung: Die oben aufgeführten Anmerkungen zur Kurzfassung der Nutzenbewertung <sup>[1]</sup> mögen verdeutlichen, dass sie in ihrer gegenwärtigen Form aus der Sicht des Stellungnehmers als Grundlage für eine Empfehlung durch den G-BA zum Zusatznutzen von Mepolizumab zum Einsatz beim schweren eosinophilen Asthma noch nicht geeignet ist.</p> <p>Vorgeschlagene Maßnahmen: Der Stellungnehmer empfiehlt eine Überarbeitung des Dossiers <sup>[1]</sup> unter Einbeziehung und Anhörung von ärztlich-medizinischen Sachverständigen, die den Stellenwert von Mepolizumab für die zukünftige Asthmabehandlung adäquat bewerten können und dem G-BA eine fundiertere Grundlage zur abschließenden Entscheidung liefern sollten.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A16-03; Version 1.0; Stand: 28.04.2016). IQWiG-Berichte – Nr. 385 2016:1-56.
- [2] Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al.: Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1715-25.
- [3] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (MENSA). *N Engl J Med* 2014; 371:1198-207.
- [4] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.: Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma (SIRIUS). *N Engl J Med* 2014; 371:1189-97.
- [5] Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey S, et al.: Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016 (in press) doi: 10.1111/all.12914. [Epub ahead of print].
- [6] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al.: Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26.
- [7] Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al.: Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008; 31:1379-80.

## 7.6 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	19.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab / Nucala®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Methylprednisolon (Urbason®) ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Mepolizumab (Nucala®) betroffen und möchte deshalb zu nachfolgenden Aspekten der Nutzenbewertung, veröffentlicht am 02. Mai 2016, Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung zu:</b></p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 385; Mepolizumab–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Das IQWiG lehnt die zur Nutzenbewertung seitens des Herstellers eingereichten Studien MENSA und SIRIUS mit der Begründung ab, dass die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definierte Therapieeskalation darin nicht adäquat umgesetzt worden sei (s. Seite 10 des Berichts, erster Abschnitt).</p> <p>Unter anderem wird vom IQWiG auf Seite 11 des Berichts eine „Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium“ gefordert, welche zwar grundsätzlich auch Bestandteil der seitens des G-BA definierten zVT ist. Der Hersteller verweist jedoch in seinem Dossier darauf, dass zum Zeitraum der Durchführung der Studien (MENSA: Oktober 2012-Januar 2014; SIRIUS: Oktober 2012-Dezember 2013)<sup>1</sup> Tiotropium in der in Frage stehenden Indikation noch gar nicht zugelassen war (die Zulassung erfolgte erst im September 2014)<sup>1</sup>. Dieser Einwand wird vom IQWiG nicht anerkannt</p>	<p>Tiotropium wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie MENSA (10/2012 bis 01/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen<sup>27</sup>. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in die MENSA-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 16 - 17 %). Der Mehrheit der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung. Dies trägt zu den weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der</p>

<sup>27</sup> Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und dennoch der Einsatz von Tiotropium als mögliche Therapie- eskalation in Übereinstimmung mit der festgelegten zVT gefordert (s.o.).</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Nach Meinung von Sanofi ist die Sichtweise des IQWiG bezüglich der fehlenden Berücksichtigung von Tiotropium als zVT nicht nach- vollziehbar. Unabdingbare Voraussetzung für die Anerkennung ei- ner zVT ist unter anderem eine regulatorische Zulassung in der fraglichen Indikation<sup>2</sup>. Auch wenn diese zwischenzeitlich erfolgt ist und daher zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Mepolizumab für Tiotropium bestand, lag sie zum Zeitpunkt der Durchführung der genannten Studien noch nicht vor (s.o.) und somit kann eine Nicht- berücksichtigung dieser Therapieoption in den Studienprotokollen dem Studiensponsor auch nicht zum Vorwurf gemacht werden bzw. Grundlage für eine Nicht-Berücksichtigung der Studien darstellen. Diese Sichtweise scheint auch der des G-BA zu entsprechen, da dieser im Rahmen der erfolgten Beratungen den Hersteller auffor- derte, auf den Umstand der fehlenden Tiotropium-Zulassung im fraglichen Studienzeitraum im Dossier hinzuweisen.<sup>3</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Streichung des kompletten Abschnittes „<i>Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium</i>“ auf Seite 11 des IQWiG-</p>	<p>adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Ver- gleichstherapie bei und erlaubt keine Übertragung der Studiener- gebnisse auf die jetzige Versorgungssituation.</p> <p>Diese Unsicherheit bzgl. der Umsetzung der als Teil der zweckmä- ßigen Vergleichstherapie genannten Eskalationsmöglichkeit mit Tiotropium betrifft auch die Studie SIRIUS.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der G-BA unter anderem Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet bestimmt hat und Tiotropium im Gegensatz zu Omalizumab auch für einen Großteil der Patienten bei schwerem refraktärem eosino- philem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Me- polizumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem Unter- nehmer eine neue Studie in einem neuen Dossier vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab mit Tiotropium bei der Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, für welche zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evi- denz vorgelegt wurde, verglichen wird. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berichts.	

## Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Mepolizumab, Modul 3 A, Stand 28.01.2016, Seite 17, Absatz 6
2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16. April 2015, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 6 Abs. (3)
3. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Mepolizumab, Modul 3 A, Stand 28.01.2016, Seite 10, Absatz 3

## 7.7 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	21.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab / Nucala ®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Patientenpopulation und -klassifikation im Anwendungsgebiet von Omalizumab</b></p> <p>Der pU legt im Modul 1 (S. 11) dar, dass die Patienten, die für Omalizumab in Frage kommen, nur eine Teilmenge der eosinophilen Gesamtpopulation darstellen, da sie auch mit anderen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden könnten, und beschreibt u.a. eine Eskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (im folgenden ICS und LABA). Dieser Darlegung und Begründung kann Novartis Pharma GmbH nicht folgen.</p> <p>Die nach Zulassung im Anwendungsgebiet von Omalizumab, dem schweren allergischen Asthma, in Frage kommende Patientenpopulation (Fachinformation, Novartis Pharma GmbH), die ja bereits u.a. mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA) vorbehandelt ist, kann im Rahmen einer weiteren Therapieeskalation zu Omalizumab ggf. nur noch mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, wie der G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt hat. Patienten, für die Omalizumab in Frage kommt sind somit nach der Therapieleitlinie GINA 2015 (GINA Report 2015) in die Therapiestufe 5 einzuordnen.</p>	<p>Omalizumab steht laut Leitlinien als eine weitere Eskalationsmöglichkeit zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar (entsprechend Therapiestufe 5 der GINA-Leitlinie). Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten<sup>28</sup>.</p> <p>Es wird hier davon ausgegangen, dass die Überlappung von Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma und solchen mit eosinophilem Asthma als eher gering eingeschätzt werden kann. Jedoch wäre es angezeigt gewesen, Omalizumab unter Berücksichtigung des Therapiehinweises als Eskalationsoption für Omalizumab-geeignete Patienten in den Studien MENSA und SIRIUS zur Verfügung zu stellen.</p>

<sup>28</sup> Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Patientenindividuelle Eskalation der zweckmäßige Vergleichstherapie hier: inhalative Kortikosteroide</b></p> <p>Der Argumentation seitens des IQWiG (S. 10 der Nutzenbewertung), dass eine weitere kurzfristige Erhöhung der inhalativen Kortikosteroide im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieeskalation angebracht gewesen sei, kann nicht gefolgt werden. Die Patienten wurden bereits über einen längeren Zeitraum mit hochdosiertem ICS und seit mindestens drei Monaten mit mindestens einer weiteren Asthmakontrollmedikation in die Studien MENSA und SIRIUS eingeschlossen, und hatten eine Vorgeschichte von mindestens 2 Exazerbationen im Vorjahr. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten mit einer jeweils angemessenen, dem ärztlichen Ermessen nach optimierten Asthmatherapie in die Studien eingeschlossen wurden.</p> <p>Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin geht auch die zitierte Therapierichtlinie GINA 2015 davon aus, dass eine weitere Erhöhung der ICS-Dosis, wenn schon hochdosiertes ICS verabreicht wird, im allgemeinen zu wenig zusätzlichen Nutzen für den Patienten führt (Evidenzstufe A). (GINA Report 2015, S. 35, ebenso GINA 2016, S. 47). In der deutschen Versorgungspraxis wird es für eine weitere Therapieeskalation des schweren Asthmas eher vorgezogen, auf alternative Therapieoptionen zurückzugreifen, wie Tiotropium oder zu Arzneimitteln der Stufe 5 wie systemische Kortikoide oder, bei IgE-vermitteltem Asthma, zu Omalizumab.</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Therapieeskalation mittels inhalativer Kortikosteroide“ siehe Antwort bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff.)</p>
<p><b>3) Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Zusatzleistungen</b></p>	<p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Dossier des pU, Modul 3, S. 76) wird die regelhaft, nach der Fachinformation notwendige einmalige Messung des Serum-IgE-Spiegels und seine Kosten nach EBM bei Verwendung von Omalizumab seitens des pU als zusätzliche, von der GKV zu erbringende Leistung erwähnt.</p> <p>Die Gabe von Mepolizumab ist als Zusatztherapie bei schwerem refraktärem eosinophilen Asthma indiziert. Eosinophiles Asthma wird in der entsprechenden Fachinformation (Fachinformation, GlaxoSmithKline, 2015, Abschnitt 5.1.) definiert durch eine Eosinophilenzahl im peripheren Blut von mindestens 150 Zellen/microL zu Behandlungsbeginn oder von mindestens 300 Zellen / microL in den letzten 12 Monaten. Novartis Pharma GmbH geht davon aus, dass zum zweckmäßigen Einsatz von Mepolizumab in seinem Anwendungsgebiet auch eine Messung der Eosinophilenzahl durchgeführt werden muss. Diese Leistung (EBM 2015; Ziffer 32121) und ihre Kosten (ebendort: EUR 0,60) sind im Rahmen der von der GKV zu erstattenden Leistungen zu berücksichtigen.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, wurden im Beschluss des G-BA keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

2. Fachinformation Xolair® 150 (Omalizumab). Novartis Pharma GmbH, Nürnberg. Februar 2016
3. GINA – Report 2015 - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. GINA – Report 2016 - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Fachinformation Nucala® 100mg (Mepolizumab). GlaxoSmithKline, München. Februar 2016
6. EBM- Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2015. Hermanns,-Filler (Hrsg.), 17. Auflage, Februar 2015

## 7.8 Stellungnahme: TEVA GmbH

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/Nucala®
Stellungnahme von	TEVA GmbH Charlottenstraße 59 10117 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung:</b></p> <p>Die Teva GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Mepolizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Der Phänotyp „Eosinophiles Asthma“ ist durch einen späten Erkrankungsbeginn, häufige Exazerbationen, eine schwer zu kontrollierende Symptomatik und ein Vorhandensein von Eosinophilen in Blut und Sputum charakterisiert [1; 2].</p> <p>Derzeit bestehen nur wenige Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale, die unter häufigen Exazerbationen leiden und persistierende Eosinophile im Blut aufweisen.</p> <p>Phänotyp-spezifische IL-5-Antikörper wie Mepolizumab stellen einen zielgerichteten Therapieansatz dar und können für einige Patienten einen erheblichen Fortschritt in dem Management ihres Asthmas darstellen. Somit kann eine IL-5 gerichtete Therapie die Exazerbationsrate reduzieren und auch zu einem verminderten Einsatz von oralen Kortikosteroiden führen, welche bei einem dauerhaften Einsatz ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum aufweisen. Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten an einer Mischform des schweren allergischen und des schweren eosinophilen Asthmas leiden. Studien konnten zeigen, dass die Reduktion von Eosinophilen ein vielversprechendes Therapieziel auch des allergischen Asthmas ist [3].</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10 S. 31 S. 33	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Wir möchten auf folgende unklare Darstellungen im Abschnitt „Möglichkeiten der Therapieeskalation in der Studie MENSA - Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS“ hinweisen und bitten, diese zu konkretisieren: <i>„Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wäre der Beginn einer <b>(zeitlich begrenzten) systemischen Erhaltungstherapie mit OCS. [...]“</b></i></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Prednison/Prednisolon nicht plausibel sind, da der pU zum einen <i>„eine <b>kontinuierliche Behandlungsdauer</b> ansetzt, obwohl die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Mepolizumab explizit eine <b>kurzzeitige Anwendung vorsieht</b>. Zum anderen gibt der pU an, dass er für die Dosierung der oralen Kortikosteroide eine Spannweite von 5 mg bis 15 mg ansetzt, was den Angaben der Fachinformation für die <b>Erhaltungsdosis entspricht [4; 5].“</b> Das IQWiG berechnet daraufhin exemplarisch die Kosten für eine Behandlung von <b>7 Tagen</b> in einer Dosierung von 50 mg. Fraglich ist, ob diese Berechnung des IQWiG die (zeitlich begrenzte)</i></p>	<p>Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung (<math>\leq 7,5</math> mg/Tag Prednison oder äquivalent), wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.</p> <p>Die möglichen höheren Dosen von OCS im Rahmen der Exazerbationsbehandlung fließen nicht in die Kosten ein, da sie nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.</p>

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemische Erhaltungstherapie auf 7 Tage definiert. Der G-BA definiert keinen tagesgenauen Zeitraum.</p> <p>Den aktuellen Angaben der Global Initiative for Asthma (<b>GINA</b>) zufolge sollten orale Kortikosteroide bei einer akuten Verschlechterung des Asthmas üblicherweise für 5 bis 7 Tage in einer Dosierung von bis zu 50 mg pro Tag verabreicht werden [6]. Die nicht mehr gültige Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) gibt für diesen Fall eine Dosierung von 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag für bis zu 14 Tage an [7].</p> <p>TEVA stimmt dem Vorschlag des IQWiG zu, dass eine „<b>(zeitlich begrenzte) systemische Erhaltungstherapie mit OCS</b>“ als kurzfristige Eskalation umsetzbar ist, dies sehen wir aber dennoch im Einklang mit der Erfordernis der kurzzeitigen Anwendung von oralen Kortikosteroiden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Vorgehensweise des pU folgt in unseren Augen den Vorgaben des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Den MENSA-Patienten stand bei Bedarf eine OCS-Begleitmedikation gemäß der vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zur Dosis Eskalation zur Verfügung. Eine Therapie Eskalation</p>	

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf 50 mg stellt lediglich die maximal mögliche, aber nicht die unbedingt anzuwendende Eskalationsstufe dar.	

## Literaturverzeichnis

1. Chung, K.F. 2014. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs*, 74, 719-28.
2. Holgate, S.T. 2007. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 1233-44; quiz 1245-6.
3. Walsh, E.R., Stokes, K. & August, A. 2010. The role of eosinophils in allergic airway inflammation. *Discovery medicine*, 9, 357-362.
4. Merck Serono GmbH Stand: Oktober 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
5. Merck Serono GmbH Stand: Juli 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 update 2016. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma*.
7. Bundesärztekammer Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2009. *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; Version 5* [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2aufl-vers5-lang.pdf>.

## 7.9 Stellungnahme: ratiopharm GmbH

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/Nucala®
Stellungnahme von	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str.3 89079 Ulm

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die ratiopharm GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Mepolizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapieeskalation als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma definiert. Zudem heißt es: <i>„Der G-BA legt außerdem fest, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer <b>unzureichenden Therapie des schweren Asthmas</b>, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.“</i></p> <p>Wir möchten auf diese unklare Definition im Abschnitt „Kurzfassung der Nutzenbewertung“ hinweisen und bitten, diese zu konkretisieren. Es ist unklar, welches Messinstrument in den Augen des G-BA/IQWiG für die Bewertung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas bzw. der Asthmakontrolle der Patienten eingesetzt werden kann.</p> <p>Für die Bewertung der Asthmakontrolle schlägt die GINA verschiedene Tests wie den Asthma Control Questionnaire (ACQ) oder den Asthma Control Test (ACT) sowie ein von der GINA selbst entwi-</p>	

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ckeltes Tool vor. Die Fragen des ACQ-7 beziehen sich auf die Patientenerinnerung der letzten sieben Tage bezüglich Atemnot, nächtliches Aufwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Keuchen, Häufigkeit der Nutzung kurzwirksamer Beta<sub>2</sub>-Agonisten (SABA) und Lungenfunktion (prognostizierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) in % vor Einnahme eines Bronchodilatators) (ACQ-5 ohne die Messung der FEV<sub>1</sub> und der Nutzung von SABA). Ein Wert von <math>\geq 1,5</math> bezeichnet dabei ein "nicht gut kontrolliertes" Asthma [1; 2]. Ebenso bitten wir, dass wenn der ACQ nicht als Maß der Feststellung der ‚Asthmakontrolle‘ / ‚unzureichenden Therapie bei fehlender Asthmakontrolle‘ angewendet werden kann, anzugeben welche Instrumente bzw. Messwerte für die ausreichende Therapie herangezogen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sollte eine Konkretisierung erfolgen wie Patienten mit einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas bzw. mit unkontrolliertem Asthma zu messen sind und ob Messinstrumente wie der ACQ hierfür geeignet sind.</p>	<p>Die Wahl geeigneter Erhebungsinstrumente liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers. In der Studie SIRIUS wurde die Asthma-Symptomatik mit dem „Asthma-Symptomscore“ erhoben.</p> <p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Reddel, H.K., Taylor, D.R., Bateman, E.D., Boulet, L.-P., Boushey, H.A., Busse, W.W., Casale, T.B., Chanez, P., Enright, P.L., Gibson, P.G., de Jongste, J.C., Kerstjens, H.A.M., Lazarus, S.C., Levy, M.L., O'Byrne, P.M., Partridge, M.R., Pavord, I.D., Sears, M.R., Sterk, P.J., Stoloff, S.W., Sullivan, S.D., Szefler, S.J., Thomas, M.D. & Wenzel, S.E. 2009. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 59-99.
2. Juniper, E.F., Bousquet, J., Abetz, L., Bateman, E.D. & Committee, G. 2006. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Med*, 100, 616-621.

### 7.10 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/Nucala®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Mai 2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Mepolizumab (Nucala®) (<a href="#">Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016</a>).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Tiotropiumbromid (Spiriva®, Spiriva® Respimat®) (<a href="#">Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2014</a>; <a href="#">Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2016</a>). Spiriva®/Spiriva® Respimat® wird für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Darüber hinaus ist Spiriva® Respimat® seit 2014 als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (<math>\geq 800</math> µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben zugelassen und wird vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapieeskalation bei der vorliegenden Nutzenbewertung definiert.</p> <p>Boehringer Ingelheim nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern und Patientenvertretern</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. In der vorliegenden Dossierbewertung (<a href="#">Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016</a>) wurde jedoch ausgeführt, dass keine externen Sachverständigen die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen konnten, Anfragen bei Fachgesellschaften bezüglich einer Beteiligung erfolglos blieben und darüber hinaus keine Rückmeldungen von Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Fachgesellschaften kontaktiert wurden.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p><b>2. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. SPIRIVA® 18 Mikrogramm. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Spiriva® Respimat®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 385 Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02\\_A16-03\\_Mepolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02_A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Aufgerufen am 2016-05-17].

### 7.11 Stellungnahme: Dr.med. Oliver Kornmann

Datum	18.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/ Nucala
Stellungnahme von	Dr.med. Oliver Kornmann, Dr. med. Andreas Eich IKF Pneumologie Frankfurt GmbH & Co. KG Institut für klinische Forschung Schaumainkai 101-103/Stresemannallee 3 60596 Frankfurt & Pneumologikum Frankfurt Zentrum für Pneumologie und Allergologie Stresemannallee 3 60596 Frankfurt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer: Dr.med. Oliver Kornmann, Dr. med. Andreas Eich*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hoher medizinischer Bedarf/Leidensdruck bei Patienten mit schwerem Asthma</p> <p>Einführend möchten wir als Prüfärzte (Dr. Kornmann, Dr. Eich) und als niedergelassener Pneumologe (Dr. Eich) darauf hinweisen, dass Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilen Asthma eine kleine Gruppe von Asthmapatienten darstellen, die jedoch einen sehr hohen Leidensdruck aufgrund ihrer Erkrankung hat. Eine in der Regel dauerhaft bestehende und instabile Symptomatik behindert die Patienten bei alltäglichen Aufgaben und häufige, teils schwere Asthmaanfälle trotz maximaler Therapie bedingen diesen Leidensdruck. Selbst eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie aus einer Kombination von hochdosierten inhalativen Steroiden und langwirksamen Bronchodilatoren führt i.d.R. nicht zu einer vollständigen Symptomkontrolle und es besteht häufig die Notwendigkeit, auch systemische Steroide einzusetzen. Vor allem Letztere, aber auch die inhalativen Steroide in Hochdosen sind bekanntermaßen vor allem bei der längerfristigen Anwendung mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Zusätzliche Medikamente wie LTRAs oder Theophyllin zeigen meist keine relevanten Verbesserungen, gehen aber mit zusätzlichen Nebenwirkungen einher. Behandelnde Ärzte stehen hier mit dem Rücken zur Wand, da bei diesen Patienten mit teilst schwerster Symptomatik alle möglichen Therapien ausgeschöpft sind, weshalb diese Patienten auch als schwere oder auch (Therapie-) refraktäre Asthmatiker bezeichnet werden. Bei diesen Patienten besteht ganz klar ein Bedarf an neuen Therapien zur Reduktion des Leidensdrucks, indem die Symptomatik verbessert und Asthmaanfälle/Exazerbationen abgemildert bzw. verhindert werden. Genauso gilt es aber auch, schwerwiegende Nebenwirkungen der intensivierten The-</p>	

*Stellungnehmer: Dr.med. Oliver Kornmann, Dr. med. Andreas Eich*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapie wie Osteoporose, Katarakt, Diabetes mellitus und viele weitere Folgeerkrankungen bedingt durch die rezidivierend notwendige Gabe von systemischen Steroiden zu verhindern (1, 2). Mit Mepolizumab steht uns als Ärzten nun, wie die Daten zeigen, eine wirkungsvolle zusätzliche Behandlungsoption zur Verfügung, mit der genau dieser Bedarf bei schweren Asthmatikern, bei denen eine eosinophile Entzündung der Atemwege als hauptverantwortlich für das Asthma angesehen wird, angesprochen werden kann.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: „Patientenindividuelle Therapieeskalation nicht erfüllt“</p> <p>Wir als Prüfärzte inkl. Leiter der klinischen Prüfungen MENSA (MEA115588) und SIRIUS (MEA115575) (Dr. Kornmann) und als niedergelassener Pneumologe teilen die Einschätzung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen nicht, dass die vom gemeinsamen Bundesausschuss definierte zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien MENSA und SIRIUS nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Ich (Dr. Kornmann) hatte zu diesem Thema bereits eine Stellungnahme im Rahmen des Dossiers abgegeben, will die Möglichkeit nutzen, dies an dieser Stelle noch einmal zusammen mit meinem Kollegen Herrn Dr. Eich tun. Bei Studieneinschluss haben alle Patienten, sowohl in MENSA als auch in SIRIUS, basierend auf den nationalen und internationalen Leitlinien und den zur Verfügung stehenden und zum Zeitpunkt der Studie zugelassenen Asthma-Medikamenten nach Ermessen des behandelnden Arztes eine patientenindividuell intensivierte Therapie für ihr schweres refraktäres eosinophiles Asthma erhalten. Die strickten Einschlusskriterien beider Studien zur Vormedikation (z.B. <math>\geq 880\mu\text{g}</math> Fluticasonpropionat oder Äquivalent + LABA und/oder anderem Controller mit ggf. (MENSA) bzw. zwingend (SIRIUS) oralem Steroid) verdeutlichen</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Patientenindividuelle Therapieeskalation“: siehe Ausführungen zum selben Thema bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 59 ff).</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dies.</p> <p>Folglich hatten <u>alle</u> Patienten bereits bei Einschluss in MENSA und SIRIUS eine individuelle Eskalation ihrer jeweiligen Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas mit den zur Verfügung stehenden und zugelassenen Asthma-Medikamenten erhalten, die auch während der Studien entsprechend den Studienprotokollen aufrecht erhalten werden musste und patientenindividuell nach Ermessen des behandelnden Arztes wenn nötig eskaliert werden konnte. Allen Patienten in MENSA und SIRIUS standen beispielsweise orale/systemische Steroide bei Bedarf und wenn nötig auch dauerhaft zur Verfügung.</p> <p>Schließlich wollen wir noch auf die Verwendung von Tiotropium eingehen, da dies ebenfalls als mögliche Eskalation aufgeführt ist.</p> <p>Tiotropium wurde für Asthma erst im September 2014 zugelassen. Somit war Tiotropium zum Zeitpunkt der Studien in der Indikation Asthma nicht zugelassen. Jedoch war in beiden Studien (MENSA und SIRIUS) per Protokoll die Fortführung der vor Studienbeginn bestehenden Therapie erlaubt und speziell für Tiotropium lagen keine Einschränkungen vor.</p> <p>Folglich konnten Patienten sowohl in MENSA als auch in SIRIUS Tiotropium i.S. eines damals off-label-use erhalten, wenn dies nach ärztlichem Ermessen als sinnvoll angesehen wurde. Die Firma GlaxoSmithKline hat entsprechende Zahlen im Dossier aufgeführt</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Dossier Modul 3.1.2) (3).</p> <p>Überdies wollen wir darauf hinweisen, dass eine kurzfristige Verdoppelung der Menge eines inhalativen Steroids für eine/n Symptomverschlechterung/Asthmaanfall, wie es das IQWiG als Eskalation vorschlägt, i.d.R. keinen Mehrwert im akuten Zustand bei diesen Patienten bringt. In Betracht zu ziehen wäre eine Vervielfachung der Menge unter engmaschiger Symptomkontrolle, was bei diesen schweren Patienten, die bereits hohe Mengen eines inhalativen Steroids erhalten, klar eine Überschreitung der Höchstmengen bedeuten würde bei eher fraglichem Nutzen (1, 4). Zudem wenden diese Patienten ihr inhalatives Steroid oft als fixe Kombination mit einem langwirksamen Betamimetikum an, welches bei einer Vervielfachung ebenfalls weit außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen und zu Nebenwirkungen wie Tremor und Unruhe führen würde. Hier gebietet die klinische Praxis gemäß der Leitlinienempfehlung klar den kurzfristigen Einsatz bzw. die Dosiserhöhung oraler/systemischer Steroide wie in beiden Studien erfolgt (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Somit wurden alle Möglichkeiten der Therapieeskalation inkl. des damaligen off-label-use von Tiotropium bei den Patienten in MENSA und SIRIUS gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits vor und während der Studien in Form von z.B. der Gabe von</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oralen/systemischen Steroiden u.a. zur Behandlung eines Asthmaanfalles ausgeschöpft und eine unzureichende Therapie nicht fortgeführt.	

## Literaturverzeichnis

- 1) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- 2) Chung et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma Eur Respir J 2014; 43: 343–373
- 3) Modul 3 [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1330/2016-01-28\\_Modul3A\\_Mepolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1330/2016-01-28_Modul3A_Mepolizumab.pdf)
- 4) NVL Asthma Langfassung, 2. Auflage, Version 5 Erscheinungsdatum 12/2009 – Gültigkeit abgelaufen, NVL in Überprüfung

MEA115588: A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma

MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma

## 7.12 Stellungnahme: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Datum	25.05.2016
Stellungnahme zu	Mepolizumab/ Nucala
Stellungnahme von	Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann Allergie-Centrum-Charité Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité - Campus Mitte Luisenstraße 2 10117 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der interdisziplinären allergologisch-pneumologischen Ambulanz am Allergie-Centrum-Charité betreuen wir eine große Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma entsprechend GINA-Stufen 4 und 5 im Erwachsenenalter. Diese Personen haben in der Regel einen hohen Leidensdruck. Sie haben Atemnot am Tage und wachen in der Nacht auf, sitzen auf der Bettkante, kommen die Treppen zu ihrer Wohnung nur mit Mühe hoch und sind häufig verzweifelt. Ihre Lebensqualität ist häufig schwer beeinträchtigt, ihre Arbeitsfähigkeit in Gefahr oder nicht mehr gegeben.</p> <p>Wir können Videoaufnahmen vorlegen, die die Orthopnoe in Ruhe zeigen und Hören lassen.</p> <p>Diese Patienten haben ihre schweren Symptome, obwohl sie jahrelang beim Facharzt (Pneumologe) in Behandlung sind, der ihnen die verfügbare Medikation entsprechend GINA und – veralteter – nationaler Empfehlung verabreicht. Diese Personen waren bei der Reha, haben eine DMP absolviert und sind hoch compliant. Und doch geht es ihnen schlecht.</p> <p>Diese Patienten haben alle die empfohlene Kombination von langwirkenden Bronchodilatoren, auch ein langwirkendes Vagolytikum und Hochdosen an inhalativen Steroiden und häufig auch systemische Steroide (bei uns an die 30%). Wir sehen die teilweise schlimmen und persönlich belastenden Nebenwirkungen von systemischen Steroiden mit den subkutanen Blutungen, Diabetes nach vorheriger Kortisonbedingter Adipositas, die manche Patienten in die Depression bringt. Die zusätzlichen Medikamente wie LTRAs oder Theophyllin zeigen bei uns meist keine oder nur minimale Verbesserungen.</p>	<p>Die Reduktion der Dosierung der oralen Glukocorticoide in der Therapie des schweren, refraktären Asthmas ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von oralen Glukocorticoiden, insbesondere in höheren Dosierungen über längere Zeiträume, kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird die Reduktion der Dosierung der Glukocorticoide unter die sogenannte Cushingschwelle beim schweren refraktären eosinophilen Asthma als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukocorticoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen. Der Endpunkt „OCS-Reduktion auf <math>\leq 5</math> mg/Tag“ wird daher als valider Surrogatendpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Basierend auf der unsicheren Bewertung des Vorteils von Mepolizumab in der Kategorie „Morbidität“, bezogen auf die gering ausgeprägte OCS-Dosisreduktion, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz für den Verzicht auf OCS, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Gruppe von ca. 80 – 100 Personen wurden in den letzten 9 Jahren von uns auf Omalizumab eingestellt, mit teilweise gutem klinischem Erfolg.</p> <p>Das nun seit Februar 2016 zur Verfügung stehende Mepolizumab haben wir bisher bei ca. 15 Patienten mit schwerem refraktären eosinophilen Asthma angewendet; es handelt sich im Moment also nur um eine kleine Gruppe - und wird es vermutlich auch bleiben, da die notwendigen Parameter zur Indikation selten zusammen auftreten.</p> <p>Die Patienten, die wir auf Xolair oder Nucala einstellen werden in den meisten Fällen von Fachärzten vorgestellt, die, nachdem sie alles Erdenkliche getan haben, um eine Zweitmeinung im Zentrum bitten, dass über die Jahre Erfahrungen sammeln konnte. Sie wissen wirklich oft nicht mehr weiter – scheuen aber das Risiko von Fehlindikationen mit der Sorge um nicht zu vertretende Nebenwirkungen bis zum anaphylaktischen Schock (bei uns unter Xolair aufgetreten) und auch aus Sorge um einen Regress.</p> <p>Wer in der praktischen Medizin steht und versucht, Patienten mit schwerem Asthma zu helfen, der hat keinen Zweifel, dass es einen Bedarf an neuen Therapien zur Symptomverbesserung und Anfallsverhinderung gibt, denn er sieht Patienten, die trotz Anwendung aller bisherigen Medikamente einfach weiter mit FEV1-Werten von 30% den Tag bestehen müssen und vor dem nächsten Rückfall mit erneuten hohen oralen Kortisondosen Angst haben. Hohe inhalative Kortisondosen mit den häufig dazugehörigen Candida-Zungen (für das mit 40 € Zuzahlung versehende Ciclesonid fehlt meist das Geld) werden ohnehin gegeben, und auch dieses führt bei den Älteren zu dünner Haut, die bei jedem Anstoßen blutet – und sie schämen sich dieser Haut in der Öffentlichkeit. Die schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen systemi-</p>	

*Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
scher Steroide sind jedermann bekannt, sie zu verhindern ist selbstverständliche Pflicht und Aufgabe jeden Arztes und jedes Facharztes für Lungenkrankheiten zumal (GINA 2016, Bergmann 2016).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der mir zugänglichen Stellungnahme Ihres Institutes erfahre ich, dass die „Patientenindividuelle Therapieeskalation nicht erfüllt“ in den zur Zulassung führenden Studien nicht erfolgten.</p> <p>Ich kann Ihnen, dem IQWiG hier wirklich nicht zustimmen, das die beiden vom IQWiG benannten Studien MENSA und SIRIUS zur Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Aus meiner Sicht als Kliniker ist davon auszugehen ist, dass die Patienten in den beiden Studien auf Grund der langen Krankengeschichte viele individuelle Therapieanpassungen bereits vor Beginn der Studien bekommen haben und diese individuell optimiert wurde, um den Patienten „stabil“ zu halten. Diese optimierte Therapie wurde durch die Einschlusskriterien der Studien sichergestellt und wurde zudem während den Studien weitergeführt. Man kann doch nicht annehmen, dass die als Prüfärzte beteiligten Kollegen nicht alles unternommen haben, um den Patienten vor Aufnahme in die Studien bestmöglich zu helfen.</p> <p>Ich gehe wirklich, auch aus meiner langjährigen Kenntnis der Arbeit der Kollegen in ganz Europa und den USA davon aus, dass die Patienten in den aufgeführten Studien bereits vor Beginn der Studien „austherapiert“ waren.</p> <p>Eine kurzfristige Behandlung mit systemischen Steroiden bzw. die Erhöhung einer bereits bestehenden Dosis im Fall einer akuten</p>	<p>Ausführungen zum Thema „Patientenindividuelle Therapieeskalation“ siehe Ausführungen zum selben Thema bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline (Seite 60 ff).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung wie in den Studien erfolgt, stellte dann eine, bzw. wenn nicht sogar die einzig mögliche Eskalation dieser Patienten dar. Somit sind MENSA und SIRIUS für die Bewertung eines Zusatznutzens aus meiner Sicht geeignet.	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. GINA 2016. *A Pocket Guide for Health Professionals*. Updated 2016.
2. Bergmann KC. Asthma bronchiale – viele Formen, viele Therapien. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141:687-692

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## **Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Juni 2016  
von 11.55 Uhr bis 12.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma AstraZeneca GmbH:**

Frau Brückmann  
Frau Chen

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Geier  
Herr Dr. Penske

**Angemeldete Teilnehmer der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig  
Herr Dr. Kilian  
Frau Unmüßig  
Herr Dr. Welte

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Mailänder  
Frau Wilmer

**Angemeldete Teilnehmer der Firma ratiopharm GmbH:**

Frau Glatte  
Herr Dr. Volmer

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Kerkmann  
Herr Dr. Kienitz

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Teva GmbH:**

Herr Glanemann  
Herr Prof. Dr. Schmitt

**Angemeldeter Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Nucala®. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2016. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen GSK GmbH & Co. KG, AstraZeneca, Boehringer, Novartis, Sanofi-Aventis GmbH, ratiopharm, Teva, Herr Dr. Hoffmann, Herr Dr. Kleine-Tebbe, der der Prüfarzt war, Herr Dr. Kornmann und Herr Dr. Eich, ebenfalls Prüfarzte, und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Ich gehe in alphabetischer Reihenfolge der Unternehmen vor. Anwesend sind Frau Brückmann und Frau Chen für AstraZeneca, Frau Geier und Herr Dr. Penske für Boehringer, Herr Dr. Hennig, Herr Dr. Kilian, Frau Unmüßig und Herr Dr. Welte für GSK, Frau Dr. Mailänder und Frau Wilmer für Novartis, Frau Glatte und Herr Dr. Volmer für ratiopharm, Herr Dr. Kerkmann und Herr Dr. Kienitz für Sanofi-Aventis, Herr Glanemann und Herr Dr. Juenemann für Teva und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Es ist bedauerlich, dass heute keine Vertreter von Fachgesellschaften anwesend sind, denn wir haben es heute mit einem neuen Wirkprinzip in der Asthmatherapie zu tun. Es sind auch keine Stellungnahmen der AkdÄ oder einer medizinischen Fachgesellschaft eingegangen. Das verwundert uns wirklich.

Unbeschadet dessen, was Sie ansprechen wollen, müssen wir heute sicherlich über einige Fragestellungen sprechen. Das ist einmal die Umsetzung der ZVT im Sinne einer Therapieeskalation in den pivotalen Studien. Es geht um die interessante Frage, ob die Patienten in den Studien das relevante Anwendungsgebiet abbilden oder ob die Patienten zu Studienbeginn austherapiert sind oder waren. Hier ist wesentlich die Frage zu beurteilen, ob die Entscheidung des IQWiG, die Studien nicht heranzuziehen, als richtig oder möglicherweise noch diskussionswürdig anzusehen ist. Dann ist die Frage wichtig, für welchen Anteil der Patienten Omalizumab eine Therapieoption sein könnte. Vielleicht könnte man das quantifizieren. Dann sollte über die Frage gesprochen werden, ob Tiotropium für die Patientenpopulation mit schwerem therapierefraktärem Asthma eine klinisch relevante Behandlungsoption darstellen könnte. Dann ist die Frage zu diskutieren: Die Studie SIRIUS hat als Endpunkt die Einsparung von oralem Kortison, allerdings waren die Effekte nur gering und nur über einen Zeitraum von vier Wochen erfasst. Deshalb besteht die Frage, ob es Unterschiede zwischen lokaler und der Kontrollgruppe bei den Patienten gab, die ganz auf Kortison verzichten konnten. In der MENSA-Studie sehen wir Effekte bei Exazerbationen, aber keine Effekte bei der Lungenfunktion. Wie kann man das erklären? Dies ist eine Frage, die mich interessiert. Dann lag in der MENSA-Studie die Exazerbationsrate im Placeboarm unter zwei Jahren. Das entspricht nicht der Population im Anwendungsgebiet. Wie wirkt sich das auf die Aussagekraft der MENSA-Studie aus? Am Schluss dann natürlich die Frage – aber dafür bräuchten wir eigentlich Kliniker –, wie der Stellenwert des neuen Wirkstoffs im Vergleich zu den bestehenden und bisherigen Therapieoptionen eingeschätzt wird. Dies sind so zwei, drei Fragen, über die wir sicher diskutieren müssten.

Wie üblich hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einem einleitenden Statement. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Kilian.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir, die Firma GSK, im Rahmen dieser Anhörung noch einmal zum Nutzenbewertungsverfahren von Mepolizumab Stellung beziehen dürfen und die Fragen wie von Ihnen angesprochen diskutieren dürfen. Auf diese werde ich dann im Folgenden eingehen.

Zuallererst möchte ich die Gelegenheit nutzen, meine Kollegen und mich vorzustellen. Als Allererstes meine Kollegin Victoria Unmüßig, sie ist Managerin im Bereich Gesundheitsökonomie und für die Substanz Mepolizumab zuständig, dann Herr Robert Welte, er leitet den Bereich Neue Produkte und Gesundheitsökonomie, dann Michael Hennig, Leiter der Biostatistik und Epidemiologie, und ich bin im Fachbereich Medizin tätig und auch für die Betreuung des Produkts Mepolizumab zuständig.

Bevor ich nun näher auf die Kernpunkte der IQWiG-Bewertung eingehe, möchte ich ein paar Worte zum Anwendungsgebiet, in dem wir uns befinden, und auch zur Substanz Mepolizumab verlieren.

Über 90 Prozent der Asthmatiker können mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen adäquat therapiert und auch kontrolliert werden. Es gibt aber auch eine kleine Patientenpopulation, eine kleine Gruppe von 5 bis 10 Prozent der Asthmatiker, die unter dem sogenannten schweren Asthma leiden. Diese Patienten unterscheiden sich von der allgemeinen Asthmapopulation dahin gehend, dass sie mitunter fast täglich unter ihrer Symptomatik leiden, also des Giemens, der pfeifenden Atmung, Dyspnoe, Husten, Schleimbildung usw., und mitunter auch häufige Exazerbationen, also Asthmaanfälle, erleiden. Diese Asthmaanfälle müssen zum Teil mit oralen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden behandelt werden. Die enden mitunter auch in der Notfallaufnahme oder bedürfen der intensivmedizinischen Betreuung. Es sind für diese Asthmapatienten wirklich einschneidende Erlebnisse. Deswegen gilt es, diese entsprechend zu adressieren und ihnen vorzubeugen.

Für diese Patienten mit schwerem Asthma gab es bisher nur begrenzte Therapiemöglichkeiten. Ich will sie einmal kurz aufführen. Eine davon ist natürlich die intermittierende oder auch dauerhafte Gabe von oralen systemischen Kortikosteroiden, um diese Patienten halbwegs irgendwie kontrolliert zu behalten. Es gibt aber auch Patienten, die trotz Dauergabe von oralen Kortikosteroiden weiterhin exazerbieren. Auch zu nennen ist: Bei allen den Patienten, die orale Kortikosteroide, vor allem dauerhaft, einnehmen müssen, besteht das Risiko für schädigende Nebenwirkungen, an vorderster Front Osteoporose, Diabetes usw. Es gibt noch eine relativ unspezifische Therapieoption für diese schweren Asthmatiker allein durch die Gabe von Tiotropium, einem Bronchodilatator. Hier sei darauf hingewiesen, dass dieser erst im September 2014 zugelassen worden ist. Dann gibt es noch die Möglichkeit der Therapie mit Omalizumab, wie bereits von Ihnen angesprochen. Omalizumab ist ein Antikörper, der für eine andere Patientenpopulation innerhalb dieses schweren Asthmas zugelassen ist, und zwar für das schwere allergische Asthma, wie gesagt, eine andere Teilpopulation.

Mepolizumab ist jetzt eine weitere Therapieoption für schwere Asthmatiker mit der Subpopulation des schweren refraktären eosinophilen Asthmas, es liegt im Vergleich zu Omalizumab also eine andere Entzündung zugrunde. Mepolizumab stellt in diesem Bereich von Patienten die erste gezielte Zusatzbehandlung für diese Patienten dar. Damit ist Mepolizumab eine echte Sprunginnovation, was von der Fachwelt und auch von den Zulassungsbehörden, der EMA und der FDA, bestätigt wurde. Damit wird für diese Patienten, die wirklich einen sehr

hohen Leidensdruck haben, eine relevante Versorgungslücke geschlossen. Denn Mepolizumab kann bei diesen Patienten, die, wie die Studien gezeigt haben, auf eine im Mittel 20-jährige Asthmahistorie zurückblicken können, die Rate von schweren Exazerbationen, also Asthmaanfällen, deutlich reduzieren, es kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich verbessern, und auch die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion von den Patienten kann verbessert werden. Zudem konnten wir in der SIRIUS-Studie zeigen, dass orale Kortikosteroide bei diesen Patienten, die dauerhaft orale Kortikosteroide benötigen, eingespart werden können, was bei diesen Patienten wegen der erwähnten Nebenwirkungen natürlich auch Therapieziel ist.

Diese überzeugenden Studienergebnisse waren die Grundlage für das Nutzenbewertungsdossier, das wir eingereicht haben. Wir haben zusätzlich noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegen Omalizumab eingereicht. Bei der Bewertung dieses Nutzenbewertungsdossiers kam das IQWiG jedoch zu dem Ergebnis, dass diese Evidenz nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Mepolizumab geeignet sei, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden sei. Diese Einschätzung ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Wir stimmen zu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Fall recht komplex ist. Wir haben uns deswegen auch fünfmal mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss getroffen und uns zu der ZVT beraten lassen. Insgesamt haben drei Beratungsgespräche und zwei zusätzliche schriftliche Beratungen stattgefunden. Aus unserer Sicht wurden all die dort angesprochenen Punkte berücksichtigt und in der ZVT auch bestmöglich umgesetzt.

Beginnen möchte ich bei der Eskalationsform einer Dosiserhöhung von inhalativen Kortikosteroiden und der lang wirksamen Betamimetika. Das IQWiG stimmt zu, dass schon allein aufgrund der Einschlusskriterien in der Dauerbehandlung kein Spielraum mehr gewesen ist, weil alle Patienten hochdosierte inhalative Steroide bereits bekommen haben. Es führt aber weiterhin an, dass ja die Möglichkeit einer kurzfristigen Behandlung im Falle einer Symptomverschlechterung unter Umständen sinnvoll gewesen wäre. Das ist aus unserer Sicht aber nicht sinnvoll und natürlich auch nicht medizinisch begründbar, weil vielmehr in einer solchen Situation kurz wirksame Betasympathomimetika zur Bronchodilatation eingesetzt werden, und wenn diese nicht zum gewünschten Therapieerfolg führen, dann eben rasch und kurzzeitig orale Kortikosteroide verwendet werden sollen. Genau dieses Vorgehen findet man auch in den GINA, also den internationalen Empfehlungen für die Behandlung von Asthma, und auch in den derzeit gängigen Asthmanotfallplänen. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass der G-BA diese weitere Erhöhung der Gabe von inhalativen Steroiden in der ZVT auch nicht gefordert hat. Eine Erhöhung laut G-BA bezieht sich lediglich auf die Erhöhung einer mitteldosierten Dosis von inhalativen Steroiden auf hochdosierte inhalative Steroide bei Patienten, die noch weiterhin Exazerbationen haben.

Eine weitere mögliche Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Tiotropium gewesen. Zum Zeitpunkt der Studien war Tiotropium aber noch nicht für die Behandlung von Asthma zugelassen. Für Patienten, die es dennoch vor der Studie bekommen haben, bestand trotzdem die Möglichkeit, dass sie das auch während der Studie weiter bekommen, und einige Patienten haben auch im Verlauf der Studien eine Behandlung mit Tiotropium nach Ermessen des Prüfarztes begonnen. Das unterstreicht noch einmal, dass patientenindividuell und nach Ermessen des Prüfarztes eine Eskalation der Therapie stattgefunden hat

und somit diese Möglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell für die Patienten in MENSA und SIRIUS bestanden hat.

Neben den beiden erwähnten Möglichkeiten können natürlich auch orale Kortikosteroide noch zur Therapieeskalation verwendet werden. Es ist unumstritten, dass dies im Fall von Exazerbationen, also von akuten Verschlechterungen, die einer Therapieeskalation bedurften, auch stattgefunden hat. Es gab auch noch ein paar Fälle, in denen die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, die im Verlauf der Studien erfolgt ist, nicht auf eine Exazerbation zurückzuführen gewesen ist. Wir gehen davon aus, dass dies eine Erhöhung der Dosis von oralen Kortikosteroiden bei Patienten bedeutet, die bereits orale Kortikosteroide bekommen haben bzw. auch die Neuinitiation für Patienten gewesen ist, die noch keine oralen Kortikosteroide bekommen haben. Das begründen wir dadurch, dass andere Erkrankungen, die einer Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden bedurft hätten, durch das Studienprotokoll ausgeschlossen waren.

Zuletzt möchte ich auf Omalizumab eingehen, wie schon erwähnt, ein Antikörper für die Behandlung der Subpopulation innerhalb des schweren Asthmas mit dem schweren allergischen Asthma. Mepolizumab ist dagegen für die Patienten eines anderen entzündlichen Phänotyps zugelassen, dem schweren refraktären eosinophilen Asthma. Es gibt eine gewisse Mischpopulation. Diese haben wir in dem Nutzenbewertungsdossier als die IgE-Teilpopulation bezeichnet und dafür auch noch den indirekten Vergleich eingereicht. Hier möchte ich die Kritik des IQWiG aufgreifen, nach der eine Eskalation mit Omalizumab in den Studien nicht möglich gewesen ist. Das war aus mehreren Gründen aus Sicht von GSK sowohl medizinisch als auch methodisch nicht sinnvoll und auch vom G-BA nicht explizit gefordert, vielmehr wurde Omalizumab nur als eine mögliche Eskalation dargestellt.

Wir sind daher weiterhin überzeugt, dass die vom G-BA geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien MENSA und SIRIUS adäquat umgesetzt worden ist. Insgesamt zeigt sich aus unserer Sicht für die IgE-Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen basiert auf insgesamt elf patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Ich will die noch ein bisschen aufdröseln. Im Einzelnen sind es ein deutlicher Effekt auf Exazerbationen in vier Operationalisierungen, eine Verbesserung des Asthma Symptom Scores, eine Reduktion von oralen Kortikosteroiden in drei Operationalisierungen, eine Verbesserung der Asthmakontrolle gemessen mit dem ACQ-5, weniger schwere unerwünschte Ereignisse und eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, und das an den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Diese umfassende Evidenz unterstreicht für uns den Charakter der Sprunginnovation. Erste Erfahrungen, die wir aus dem Versorgungsalltag zurückgemeldet bekommen, bestätigen die tollen Studienergebnisse, die wir hier vorliegen haben. Zudem hatten die Patienten, die in den pivotalen Studien eingeschlossen waren, die Möglichkeit, weiterhin Mepolizumab zu bekommen in Form von sogenannten „Open Label Extension“-Studien. Hier ist festzuhalten, dass 98 Prozent der Patienten, die in den pivotalen Studien eingeschlossen waren, die Möglichkeit der Open Label Extension auch wahrgenommen haben, sprich: Die Patienten, die Mepolizumab vorher bekommen haben, haben weiterhin Mepolizumab bekommen, und die Patienten, die vorher im Kontrollarm waren, wurden ebenfalls auf Mepolizumab eingestellt. Das stellt eben einen weiteren Indikator dar, welcher hoher therapeutischer Bedarf bei diesen

Patienten besteht und natürlich auch welchen patientenrelevanten Zusatznutzen die behandelnden Prüfärzte für diese Patienten gesehen haben, vor allem auch für die Patienten, die vorher im Kontrollarm gewesen sind.

Wir freuen uns, diese Argumente in der heutigen Anhörung mit Ihnen besprechen zu können. – Ich danke erst einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kilian. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Kilian, vielen Dank für die Darstellung. Ich denke, es ist unbestritten, dass es sich hier um eine Patientengruppe handelt, die zusätzliche Therapieoptionen benötigt. Im Update der GINA-Guideline von 2016 ist Mepolizumab für die Gruppe der sehr betroffenen Patienten, Stufe 5, jetzt enthalten. Die Guideline beschreibt auch nach wie vor unverändert die Therapien als Alternative für diese Patienten, die der G-BA als ZVT festgelegt hat, nämlich Tiotropium, Omalizumab und ein OCS, also ein orales Kortikosteroid. Ich möchte darauf hinweisen, dass das OCS hier ganz klar als Controller Medication bezeichnet wird und nicht ausschließlich zur Behandlung von Exazerbationen.

In der Nutzenbewertung ist es unsere Aufgabe, zu prüfen, ob die neue Therapieoption einen Zusatznutzen im Vergleich zu den bereits vorhandenen Therapieoptionen hat, also dieser ZVT. Ich denke, die wesentliche Frage, um die es sich hier jetzt dreht, ist die, ob ihre Studie, jetzt primär die MENSA-Studie, eine placebokontrollierte Studie ist oder ob es eine Studie ist, die tatsächlich die Option der ZVT abbildet. Das haben Sie so auch geschildert. Aus unserer Sicht – das haben wir im Bericht im Detail beschrieben – ist die ZVT in der Studie nicht umgesetzt, also die Prüfärzte waren nicht frei, die alternativen Therapieoptionen in der Studie einzusetzen. Auch sehen wir in den Daten, dass sie das nicht getan haben. Ich stimme Ihnen zu, dass eine Dosiserhöhung für ICS nicht primär eine Option war. Auch das haben wir im Bericht so beschrieben. Die Tatsache, dass Tiotropium zum Studienstart nicht zugelassen war, ist hinsichtlich der Studie natürlich bedauerlich, bedeutet aber nicht, dass für die Fragestellung der Nutzenbewertung Tiotropium nicht als ZVT hätte eingesetzt werden müssen. Das heißt, in der Studie ist Tiotropium – teilweise, weil es noch nicht zugelassen worden ist – offensichtlich nicht in dem Maße eingesetzt worden, in dem es gegebenenfalls sinnvoll gewesen wäre.

Omalizumab hat als ZVT seine eigenen Probleme – darauf können wir vielleicht später zurückkommen –, sodass sich die Diskussion gegebenenfalls auf die oralen Kortikosteroide zusätzlich zu dem Problem mit Tiotropium konzentriert.

Sie haben Daten mit der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben in der Dossierbewertung bereits beschrieben, dass lediglich 25 Prozent der Patienten mit Kortikosteroiden zu Baseline behandelt wurden. Das Studienprotokoll hat vorgesehen, dass das weitergeführt werden konnte. Aus dem Studienprotokoll ging für uns nicht wirklich eindeutig hervor, ob orale Kortikosteroide neu eingesetzt werden konnten. Nach den Daten, die Sie jetzt nachgereicht haben, scheint das auch nicht in relevantem Umfang der Fall gewesen zu sein. Sie haben das eben selbst beschrieben. Es sind orale Kortikosteroide eingesetzt worden, allerdings fast ausschließlich im Zusammenhang mit Exazerbationen, also als Akutbehandlung der Exazerbation. Das hat aber nichts mit der ZVT, einer Controller Medication, zu tun. Da haben wir leider nur die Zahl der Episoden, nicht die Zahl der Patienten. 90 Prozent der Episoden von

oralen Kortikosteroiden in der Studie hängen mit Exazerbationen zusammen, können also nicht als Controller Medication eingestuft werden. Ihr Endpunkt in der Studie ist Exazerbation, das heißt, der Patient läuft in eine Exazerbation, das wird in der Studie als Endpunkt dokumentiert, danach bekommt er ein OCS als Akutbehandlung der Exazerbation. Ich denke nicht, dass die Controller Medication OCS hier dem Patienten ausreichend zur Verfügung stand.

In Ihrer zweiten Studie, SIRIUS, war die Behandlung mit OCS Einschlusskriterium. Da sind auch 100 Prozent der Patienten mit dieser Medikation behandelt worden. Wenn ich mir die Baseline-Charakteristika der Patienten in den beiden Studien ansehe, so stelle ich fest, die sind nicht unterschiedlich. Sie haben etwa 60 Prozent FEV<sub>1</sub> im Mittel, der ACQ-5 zu Baseline ist vergleichbar, die Zahl der Exazerbationen ist in der MENSA-Studie sogar größer als in der SIRIUS-Studie. Sie haben offensichtlich eine Population, für die orale Kortikosteroide eine Therapieoption ist, und diese Therapieoption ist in der MENSA-Studie nicht umgesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kilian, bitte.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Viele Punkte. Ich versuche, sie von vorne nach hinten abzuarbeiten. Ich gehe zunächst auf die Gabe von oralen Kortikosteroiden ein. In der ZVT ist definiert: „gegebenenfalls OCS (kurzzeitig)“. Diese kurzzeitige Anwendung entspricht eben der Behandlung einer Exazerbation, denn es macht keinen Sinn, Patienten dauerhaft mit oralen Kortikosteroiden zu behandeln, wenn diese die nicht benötigen. Deswegen „kurzzeitig“. Der Gebrauch von oralen Kortikosteroiden bedingt einfach aufgrund der Nebenwirkungen, dass sie nur kurzzeitig zum Einsatz kommen. Deswegen ist im Zusammenhang mit einer Exazerbation allein schon die Gabe von oralen Kortikosteroiden eine patientenindividuelle Therapieeskalation bezogen auf den Zustand des Patienten, weil er eine Symptomverschlechterung hat und dafür eine Zusatzmedikation braucht, die er auch bekommen hat.

Zur SIRIUS-Studie und um die Patientenpopulation noch einmal aufzudröseln: Man gibt orale Kortikosteroide, auch um Exazerbationen zu verhindern, bzw. das müssen Patienten bekommen, die nicht ausreichend mit den inhalativen Möglichkeiten behandelt werden können. In SIRIUS war eine Patientenpopulation, die dauerhaft auf orale Kortikosteroide angewiesen war. Deswegen war es eine schwerer betroffene Patientenpopulation als die, die unter Umständen in MENSA enthalten gewesen ist. Unstrittig ist jedoch, dass in beiden Studien Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen worden sind. Das bestätigt uns beispielsweise auch die FDA in einem Statement; wir haben es auch in die Stellungnahme aufgenommen.

Zum Punkt Tiotropium. Sie haben es erwähnt, die Patienten konnten Tiotropium bekommen. Wir haben es auch dargestellt. Vor Studienbeginn hatten Patienten schon Tiotropium, auch während der Studie konnte Tiotropium eingesetzt werden. Insgesamt bei sieben Patienten wurde Tiotropium neu eingestellt. Die fehlende Zulassung sei hier noch einmal erwähnt. Auch stellt sich die Frage, ob Tiotropium bei den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma überhaupt sinnvoll ist, weil Tiotropium eine reine Bronchodilatation hervorruft und eben nicht in das entzündliche Geschehen eingreift, so wie Mepolizumab das eben tut. – So weit, so gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ob Tiotropium da sinnvoll ist oder nicht, kann ich jetzt nicht beurteilen. Es hat zumindest eine Zulassung und wird auch in der GINA-Guideline empfohlen. Insofern ist es sicherlich sinnvoller Bestandteil der ZVT.

Ich möchte zurückkommen zu den oralen Kortikosteroiden. Es ist unbenommen, dass die zur Akutbehandlung der Exazerbationen eingesetzt werden. Davon reden wir aber nicht, wenn wir von OCS in der ZVT reden, sondern da reden wir von Controller Medication. Das heißt auch nicht unbedingt, dass das auf hoher Dosis über lange Zeit eingesetzt wird. Auch die Guidelines sprechen zum Beispiel von intermittierendem Einsatz. Aber auch diesen Einsatz sehen wir in der Studie nicht. Wir sehen ausschließlich Einsatz im Zusammenhang mit den Exazerbationen. Das heißt, die zusätzliche Controller-Option fehlt in dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kilian.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Ich hatte es im Eingangsstatement schon formuliert. Die meisten Gaben von oralen Kortikosteroiden waren mit Exazerbationen verbunden. Es gab in wenigen Fällen aber auch die Möglichkeit, dass orale Kortikosteroide eben nicht im Zusammenhang mit einer Exazerbation gegeben worden sind. Wie im Eingangsstatement schon erwähnt, gehen wir davon aus, dass bei diesen Patienten eine Dosiserhöhung bereits bestehender oraler Kortikosteroide stattgefunden hat bzw. auch bei Patienten, die noch keine oralen Kortikosteroide in der Dauerbehandlung hatten, eine Initiierung dieser stattgefunden hat. Das geht unter anderem daraus hervor, dass andere Erkrankungen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden müssten, in der Studie nicht erlaubt waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Sie haben in den Materialien zur Stellungnahme die Anzahl der Episoden dargestellt, die nicht mit Exazerbationen verbunden waren. Das waren 8 Prozent der Episoden, 27 Episoden. Wie viele Patienten das waren, ist erst einmal unklar. Selbst wenn es 27 Patienten gewesen wären, ist immer noch ein großer Anteil der Patienten in dieser Studie ohne eine Controller-Therapie mit oralen Kortikosteroiden, wie intermittierend die dann auch immer eingesetzt wird. Für mich ist einfach unklar, warum eine Population in der MENSA so wenig orale Kortikosteroide erhält, während die SIRIUS-Population, die tatsächlich von ihren Baseline-Charakteristika eigentlich sogar leichter erkrankt aussieht, zu 100 Prozent mit oralen Kortikosteroiden behandelt wurde. Ich schaue auf die SIRIUS- und MENSA-Daten im Vergleich; wie gesagt, etwa 60 Prozent FEV<sub>1</sub>, der Prozentsollwert zu Baseline, vergleichbarer ACQ-5. In der MENSA-Studie ist der Anteil der Patienten mit zwei und mehr Exazerbationen in der Vergangenheit sogar höher als in der SIRIUS-Studie. Das scheint also eine Population zu sein, für die auch nach Guidelines die oralen Kortikosteroide als Controller Medication vorgesehen sind. In der SIRIUS-Studie erhalten die Patienten das auch, in der MENSA-Studie nur zu einem geringen Teil.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich würde gerne zu den Daten Stellung nehmen, was die OCS-Gabe in der MENSA-Studie angeht, weil das ein wesentlicher Punkt Ihrer Ausführungen war. Sie haben zu Recht angemerkt, dass in 75 Prozent der Fälle OCS nicht als Erhaltungstherapie angegeben wurde; darauf bezogen sich auch Ihre weiteren Angaben aus unserer Stellungnahme. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass 25 Prozent der Patienten in der MENSA-Studie OCS als Erhaltungstherapie zu Beginn bekommen haben. Bei diesen 25

Prozent – das waren 93 Patienten – wurde auch im Rahmen der Studie eine höhere OCS-Gabe initiiert. Auch da hatten wir die Daten mit der Stellungnahme nachgeliefert. Das waren 59 Prozent. Daher sollte man durchaus berücksichtigen, dass auch die Patienten, die vorher eine OCS-Erhaltungstherapie erhalten haben, im Rahmen der MENSA-Studie weiter OCS erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Müller:** Eine Rückfrage anknüpfend an das, was auch Frau Wieseler gefragt hatte. Können Sie die Unterschiede der Population zwischen den beiden Studien noch einmal erklären? Warum hatten in der SIRIUS-Studie tatsächlich alle Patienten OCS bekommen und in der MENSA-Studie nur 25 Prozent?

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Vielleicht erst zur MENSA-Studie. In MENSA waren Patienten eingeschlossen, die hochdosierte inhalative Steroide, weitere Asthma-Kontrollmedikation und gegebenenfalls orale Kortikosteroide bekommen haben, wie mein Kollege Herr Hennig gerade ausgeführt hat. Zusätzlich mussten die zwei und mehr schwere Exazerbationen im letzten Jahr aufweisen, weil Ziel der Studie gewesen ist, zu zeigen, dass wir mit Mepolizumab die Zahl dieser Exazerbationen reduzieren können. Das hat die Studie auch gezeigt. In der SIRIUS-Studie war eine Patientenpopulation eingeschlossen, die auch auf hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden gewesen ist, weitere zusätzliche Asthma-Kontrollmedikation bekommen hat und on top noch orale Kortikosteroide dauerhaft bekommen mussten, um mit ihrem Asthma überhaupt klarzukommen. Das waren Patienten mit deutlich schwererem Asthma. Trotz dieser oralen Kortikoidtherapie haben diese Patienten im Mittel immer noch, ich glaube, 3,7-mal im Jahr vor der Studie exazerbiert. Es ist in der SIRIUS-Studie also ein Kollektiv mit deutlich schwerer betroffenen Patienten als in der MENSA-Studie.

Wenn man sich jetzt vor Augen hält – Sie haben es erwähnt –: Die GINA-Guideline in ihrem Update von 2016 hat die oralen Kortikosteroide in der Dauermedikation von der präferierten Wahl auf eine alternative Wahl heruntergestuft, aus dem Grund, weil orale Kortikosteroide intermittierend dauerhaft genommen immense Nebenwirkungen haben. Auch in der GINA ist formuliert, dass es ein Ziel ist, diese systemischen Nebenwirkungen von oralen Kortikosteroiden in irgendeiner Art und Weise zu minimieren, genauso wie Exazerbationen zu verhindern. Diese beiden Punkte sind neben der Asthma-Kontrolle nicht zuletzt in GINA hineingekommen, um auch die schwer betroffenen Patienten mit abzubilden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Keine. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich möchte an die Fragen anknüpfen, die Herr Professor Hecken am Anfang gestellt hat. Soweit ich im EPAR gelesen habe, hat sich in der MENSA-Studie im Placeboarm gezeigt, dass die Patienten unter zwei Exazerbationen im Jahr hatten. Das entspricht zumindest in der Studie nicht mehr dem Anwendungsgebiet. Es wäre interessant, wenn Sie das noch einmal kommentieren und erklären könnten. Auch haben Sie sich noch nicht zu der Frage geäußert, warum es so weit auseinanderklafft, dass die Ergebnisse in der Lungenfunktion sehr viel schwächer, zum Teil nicht signifikant sind und die Ergebnisse bei den Exazerbationen signifikant sind. Wir hatten auch noch die Frage, wie die Ergebnisse in der SIRIUS-Studie zur Reduktion der OCS sind. Gab es Patienten, die tatsächlich darauf verzichten konnten? Sie hatten eben gesagt, dass auch dies das Ziel der GINA-Leitlinie ist. Gab

es hier Unterschiede zwischen Kontroll- und Placeboarm? – Diese drei Fragen würde ich gern noch kommentiert haben.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich würde gerne mit der letzten Frage bezüglich der OCS-Reduktion in der SIRIUS-Studie beginnen. Da geht es auch darum, ob Patienten komplett auf OCS verzichten konnten. Wir hatten mehreren Operationalisierungen des Endpunkts vorgesehen. Primär ging es um die prozentuale, also die tatsächlich gemessene Reduktion. Aber einer der Endpunkte war auch die Reduktion auf 100 Prozent, also Komplettreduktion. Bei diesem Endpunkt – der nicht der primäre Endpunkt war, sondern einer der sekundären Endpunkte – haben wir auch einen Vorteil zugunsten von Mepolizumab gesehen, aber dieser war nicht statistisch signifikant. Also es gibt Patienten, die auch unter Mepolizumab auf OCS verzichten konnten.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Um noch die zwei anderen Fragen zu beantworten. Zum Parameter Lungenfunktion sei gesagt: Mepolizumab ist ein Entzündungshemmer, der nicht in irgendeiner Weise als Bronchodilatator wirkt. Wir haben in den Studien – auch in der ITT-Population – tatsächlich gesehen, dass sich die Lungenfunktion signifikant verbessert. Es sind ungefähr 100 ml, die die Patienten mehr an Lungenfunktion bekommen – einmal abgesehen davon, dass Mepolizumab den Patienten jetzt nicht gegeben wird, um die Lungenfunktion zu verbessern.

Zu Ihrem Punkt mit den Exazerbationen im Verlauf der MENSA-Studie. Das ist im Prinzip durch den Effekt zu erklären, dass die Exazerbationsrate bei den Patienten im Kontrollarm dadurch unter die zwei Exazerbationen gerutscht ist, dass sie in der Studie ein sehr enges Monitoring gehabt haben. Die mussten entsprechend des Applikationsschemas alle vier Wochen beim Studienarzt aufschlagen. Die haben ein Tagebuch gehabt, das sie täglich ausfüllen mussten, das sie auch daran erinnert hat, wenn irgendwelche Verschlechterungen gewesen wären. Es ist wirklich eine sehr enge Betreuung im Rahmen dieser Studie, generell in klinischen Studien, die im Praxisalltag so vielleicht gar nicht so abzubilden ist. Dadurch ist es zu erklären. Nichtsdestotrotz halbiert Mepolizumab bei diesen Patienten die Exazerbationsrate, verbessert gesundheitsbezogene Lebensqualität usw.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Welte.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich wollte etwas noch zu dem letzten Punkt sagen. Die Daten, die Herr Kilian gerade dargestellt hat, untermauern gerade, dass in der MENSA-Studie eine optimierte individualisierte Therapie stattgefunden hat. Vor Studienbeginn, bei Studieneinschluss, hatten wir 3,6 Exazerbationen pro Jahr im Schnitt, danach sind wir auf 1,7 im Kontrollarm heruntergekommen. Wenn das nicht ein tolles Ergebnis ist – ohne dass man Nucla<sup>®</sup>, Mepolizumab, dazugab. Das alleine ist eine Halbierung. Es gibt auch eine Halbierung von dem Wert der Patienten, die Mepolizumab bekommen haben. Da, finde ich, kann man wirklich davon sprechen: Die Patienten waren sehr gut kontrolliert. Es ging ihnen im Endeffekt doppelt so gut wie davor. Deshalb verstehe ich nicht, warum man sagen kann, dass die Vergleichstherapie hier suboptimal wäre. Stattdessen haben wir einen „Placeboeffekt“, einen Kontrolleffekt, der wirklich aller Ehren wert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe dazu eine Anschlussfrage. Die durchschnittliche Zahl der Exazerbationen in der MENSA-Studie, in der die Patienten weniger krank sind, war 3,6. Wie hoch war sie denn in der SIRIUS-Studie?

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Eine kurze Antwort auf Ihre Frage. In der SIRIUS-Studie im Schnitt 3 Exazerbationen pro Jahr, 2,9, 3,3 in dem jeweiligen Arm.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Was ganz wichtig ist: In der SIRIUS-Studie hatten alle Patienten mindestens sechs Monate orale Kortikosteroide genommen – die sind wirklich am Anschlag –, während in der MENSA-Studie die Patienten mit einem normalen Regime liefen und nur zu 25 Prozent orale Kortikosteroide genommen haben. Da war noch Luft nach oben. Das ist der große Unterschied zwischen diesen beiden Patientenpopulationen. Beide sind ganz schwer betroffen, aber bei den einen bin ich absolut am Ende, ich kann nichts anderes mehr machen, bei den anderen kann ich im Einzelfall vielleicht noch orale Kortikosteroide einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wenn das jetzt abgeschlossen ist, hätte ich eine weitere Frage. Die Integration von Mepolizumab bei den schwer Asthmakranken umfasst auch nur noch eine Teilpopulation der schwer Asthmakranken insgesamt. Erstens hätte ich die Frage: Wie würden Sie das beziffern, wie viele Patienten sind es jetzt tatsächlich, die für diese Behandlung infrage kommen? Die andere Sache, die mir noch nicht klargeworden ist: Wie ist jetzt tatsächlich die Abgrenzung zu Omalizumab? Sind das jetzt einerseits Eosinophile, Allergische, andererseits Refraktäre, ist es dasselbe, ist es nicht dasselbe, wo überschneidet sich das, und wie groß ist denn die Gruppe, bei denen sich das überschneidet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Welte.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Wir haben es im Dossier schon dargelegt. Wir haben ungefähr 45.800 Patienten, bei denen wir davon ausgehen, dass sie für Mepolizumab infrage kämen, davon sind 10.800 Patienten jene, die eine IgE-assoziierte Erkrankung haben, sprich: Die kämen auch für Omalizumab in Frage. Die Idee von uns ist nicht und wir glauben nicht, dass wir 45.800 Patienten jemals auf Mepolizumab behandeln würden. Stattdessen denken wir, dass es sich langsam etablieren wird, das sehen wir auch. Wir denken, dass wir auf Dauer vielleicht 5.000, 6.000 Patienten damit behandeln werden, weil es natürlich das letzte Mittel des Arztes sein wird. Niemand setzt am Anfang einen monoklonalen Antikörper ein. Das sehen Sie auch bei anderen Indikationen. Leider sind die Fachgesellschaften nicht da. Es ist einfach ein Fehler, denn eine Person von einer Fachgesellschaft hat den Bericht eine Woche zu spät abgeschickt. Ich glaube, die Geschäftsstelle weiß das. Es ist auch eingegangen, aber leider zu spät. Das tut uns leid. Wir haben nicht in der Hand, was die Fachgesellschaften machen. Wenn sie hier wären, würden sie es auf jeden Fall bestätigen. Das ist einfach das, was wir von draußen hören. Aber sie können sich sicherlich noch einmal vergewissern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir prüfen das noch einmal. Bei der flüchtigen Evidenzrecherche, die ich hier vornehme, sehe ich gerade, dass wir noch etwas von einem Studienarzt bekommen haben. Das haben wir uns auch angesehen. Aber von einer Fachgesellschaft sehe ich nichts. Wir hätten uns gefreut, wenn etwas gekommen wäre. Wir schauen uns das aber noch einmal an. – Frau Dr. Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte gar nicht auf die absoluten Zahlen hinaus – auch sie sind ein Thema –, sondern ich wollte einfach wissen, wie groß die Teilpopulation der Eosinophilen bei den schwer Asthmakranken ist. Sie sagten, die schwer Asthmakranken seien 5 bis 10 Prozent. Sind die Eosinophilen jetzt 15 Prozent oder 20 Prozent oder 10 Prozent? Wie grenzt sich überhaupt pathogenetisch das Anwendungsgebiet für Mepolizumab von dem von Omalizumab ab? Es ist ja nicht komplett identisch.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich würde mir die Antwort mit meinem Kollegen Kilian teilen. Ich würde zu den Zahlen Stellung nehmen und Herr Kilian dann zu der Pathogenese.

Zu den Anteilen der Patienten. GSK hat dazu eine eigene Studie durchgeführt, die sogenannte IDEAL-Studie, die auch Bestandteil des Dossiers war. Darin haben wir uns genau die Fragestellung angeschaut, für wie viele Patienten mit schwerem Asthma die Kriterien für Mepolizumab zutreffen. Das war eine Studie von über 700 Patienten. Es kam heraus, dass 25 Prozent der Patienten mit schwerem Asthma für Mepolizumab infrage kommen. Des Weiteren wurde bei dieser Studie auch die Frage beleuchtet, wie viele von den Patienten, die für Mepolizumab infrage kommen, auch für eine Therapie mit Omalizumab infrage kommen. Da war die Größenordnung circa 30 Prozent, je nachdem, welche Länder man betrachtet. Es war eine multinationale Studie, in der der größte Anteil auch an deutschen Patienten vorlag. Dies waren die Grundlagen für die Berechnungen, die Herr Welte schon ausgeführt hat. Diese Zahlen sind also auf Grundlage einer epidemiologischen Querschnittsstudie zustande gekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich brauche noch einmal Ihre Hilfe beim eosinophilen Asthma. In den Einschlusskriterien der Studien hatten Sie einmalig einen Wert von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l oder  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l zu Beginn der Behandlung. Jetzt sind wir in Deutschland gewohnt, die Eosinophilen als Prozent im Differentialblutbild anzugeben, weshalb ich mich erst einmal um die Normalwerte gekümmert habe. Da finde ich bei Harrison oder in Laborlexika, dass bis 250 Zellen/ $\mu$ l normal ist und die Eosinophilie bei 500 Zellen/ $\mu$ l beginnt. Meine Frage ist: Wie viele Patienten hatten in der Studie eine Eosinophilie, und wie viele Patienten hatten einen Normalwert von Eosinophilen? Das Weitere, das mir aufgefallen ist: Die ERS/ATS-Guideline, die Sie hier zitieren, die aber auch die EMA zitiert, empfiehlt gar nicht die Blutbestimmung von Eosinophilen, sondern die Sputum-Bestimmung zum Treatment Guidance, wie man so schön sagt, also um die Behandlung zu führen, allerdings wird ausgeführt, dass wir auch da keine Standardisierung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kilian.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Vielen Dank für die zwei sehr spannenden Fragen. Ich will kurz die Frage von vorhin aufgreifen, welche Unterscheidungen zwischen den Omalizumab- und den Mepolizumab-Patienten bestehen, bevor ich auf Ihre Frage eingehe. Das ist nämlich ganz wichtig, weil ein komplett unterschiedliches entzündliches Geschehen darunterliegt. Bei den Patienten mit schwerem allergischem Asthma ist es eine TH2-getriggerte Immunantwort, bei der völlig andere Immunzellen beteiligt sind. Mit Omalizumab wird spezifisch das IgE herausgefischt und dadurch die Entzündungskaskade durchschnitten. Bei den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist eben keine Allergie die Ursache für diese

eosinophile Entzündung. Man weiß noch nicht genau, was für Faktoren daran beteiligt sind, vielleicht irgendwelche viralen Infekte. Es kommt in der Folge zu einer völlig anderen, eher angeborenen Immunantwort. Genau da greift Mepolizumab ein, um diese Entzündung zu unterdrücken. Es sind zwei zielgerichtete Therapien für zwei unterschiedliche entzündliche Phänotypen, so würde ich es einmal bezeichnen, die diesem schweren Asthma zugrunde liegen. – So viel dazu.

Zu den Normwerten der eosinophilen Granulozyten im Blut: Völlig richtig, die liegen bis ungefähr 150 Zellen/ $\mu$ l im Normbereich. Wenn wir uns aber dieses Patientenkollektiv anschauen, so stellen wir fest, die haben bereits hochdosierte inhalative Steroide bekommen. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass inhalative Steroide bereits die Zahl der Eosinophilen im Blut senken. In der SIRIUS-Studie, in der die Patienten orale Kortikosteroide bekommen haben, die auch wiederum die eosinophile Entzündung unterdrücken, mussten diese Patienten trotzdem die 150 Zellen/ $\mu$ l bzw. 300 Zellen/ $\mu$ l historisch aufweisen, um überhaupt eingeschlossen zu werden. Der Normbereich gilt also für gesunde Probanden, aber nicht unbedingt für diese schweren Asthmatiker, vor allem nicht, wenn sie orale Kortikosteroide bekommen.

Dann haben Sie gesagt, die ERS/ATS-Guideline empfiehlt Sputum-Eosinophile. Völlig richtig, wir haben in der DREAM-Studie aber explizit geschaut, ob wir einen Marker finden können, der ein Ansprechen von Mepolizumab vorhersagen kann. Da haben sich die Sputum-Eosinophilen eben nicht als guter Prädiktor herausgestellt, sondern es waren die Blut-Eosinophilen, und da eben die Werte von 150 Zellen/ $\mu$ l bei Therapiebeginn bzw. 300 Zellen/ $\mu$ l historisch. – So viel dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Wir haben aber von Ihnen gerade gehört, dass in der MENSA-Studie nur etwa 25 Prozent orale systemische Kortikosteroide haben. Selbst wenn man dann einen Effekt auf die Eosinophilen gesehen hätte, macht diese Aussage eigentlich keinen Sinn. Ich habe beim IgE-Antikörper natürlich einen ganz klaren auch pathologischen Wert bei den IgE. Hier habe ich Normalwerte von Eosinophilen bei Patienten unter lediglich inhalativen Kortikosteroiden. Wo ist ganz klar die Abgrenzung für die Hypereosinophilie? Wie viele sind es denn, die eine Hypereosinophilie hätten? Dann hätte ich auch eine klare Abgrenzung. So habe ich die gar nicht. Ich habe mich lange gefragt, ob hier ein Disease Monitoring stattfindet.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Wie soll ich sagen? Wir wollten keine Abgrenzung zur Normal- und Hypereosinophilie in unseren Studien darstellen, sondern wir wollten, wie gesagt, einen Marker haben, von dem wir ausgehen können, dass, wenn wir diesen überschreiten, dann mit Mepolizumab einen Behandlungserfolg bei diesen Patienten erzielen können. Das ist im Prinzip eine Voraussetzung. Wenn die Patienten unter 150 Zellen/ $\mu$ l liegen würden, dann sollten sie nicht mit Mepolizumab behandelt werden, sondern nur, wenn sie darüber liegen.

**Frau Dr. Grell:** Aber genau das stärkt das Argument von Frau Wieseler, dass wir dann zwingend nicht als Reliever, sondern als Controller die oralen Kortikosteroide sachgerecht als Vergleichsmedikation fordern müssen. Denn Sie sagen nur, wir wollen eine Mindestanzahl von Eosinophilen, die im Normbereich liegt, die nicht pathologisch ist, haben, um si-

cherezustellen, dass diese Patienten ansprechen. Das heißt, es ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern es ist nur ein Marker dafür, dass Mepolizumab anspricht.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Nein, so singulär darf man es nicht betrachten, weil wir durch die Einschlusskriterien und die Historie, die wir mit Mepolizumab gemacht haben, gesehen haben, dass diese Patienten nicht nur Eosinophile > 150 Zellen/ $\mu$ l haben müssen, sondern auch zwei und mehr Exazerbationen in der Vorgeschichte und eben eine Vorbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Hochdosen und zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation. Sich allein die Eosinophilen anzusehen, ist die falsche Herangehensweise, vielmehr muss man sich tatsächlich das Gesamtbild des Patienten anschauen. Nur wenn das alles passt, dann ist es ein Patient, der mit Mepolizumab behandelt werden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Da muss ich noch einmal nachfragen. Sie haben die Zulassung für das Hypereosinophilie-Syndrom nicht bekommen, sondern den Antrag zurückgezogen, als die EMA erhebliche Zweifel hatte. Das heißt, das Proof of Concept ist danebengegangen.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Es basierte auf methodischen Gründen, dass wir die Zulassung beim Hypereosinophilie-Syndrom zurückgezogen haben. Da hat der EMA die Datenlage nicht ausgereicht. Wir sind aber derzeit wieder in weiteren Studien, die auch beim Hypereosinophilie-Syndrom zeigen sollen, dass die Patienten davon profitieren können. Somit kann definitiv davon ausgegangen werden, auch beim schweren Asthma, wo eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, dass bei diesen Patienten Mepolizumab wirkt. Wenn wir uns die Daten der Studien anschauen, so sehen wir das auch. Es sind tolle Effekte, nicht nur auf einen Parameter von patientenrelevanten Endpunkten, sondern auf viele Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Sie sprechen immer von hypereosinophiler Entzündung. Wo ist das belegt? Wo ist belegt, dass diese Patienten eine hypereosinophile Entzündung haben? Das ist das pathophysiologische Modell von Mepolizumab, aber Sie messen das gar nicht individuell bei den Patienten. Es ist in der Leitlinie sehr schön herausgekommen. Wenn man es nicht invasiv überhaupt messen wollte, müsste man es eben im Sputum messen. Und Sie haben es gar nicht gemessen.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Doch. Wir haben die Blut-Eosinophilen gemessen, und schließlich und endlich haben wir von den Zulassungsbehörden, sowohl von der FDA als auch von der EMA, die Zulassung für diesen Phänotyp des schweren refraktären eosinophilen Asthmas. Hypereosinophilie stimmt bei diesen Patienten vielleicht nicht. Es wäre aber auch interessant, bei Patienten mit schwerem Asthma, bei denen eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, herauszubekommen, wie sich die Eosinophilen darstellen würden, wenn man die komplett von der Therapie herunternimmt und untersucht, wo die Eosinophilen hinwandern. Das wissen wir aber nicht, weil es für diese Patienten nicht zumutbar ist, sie komplett von ihrer Therapie herunterzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte auf die Unterschiede zwischen dem Anwendungsgebiet von Mepolizumab und Omalizumab zurückkommen. Sie haben uns erläutert, dass es da pathogenetisch Unterschiede gibt. Einmal ist es eine allergene Komponente, das andere Mal weiß man es nicht so richtig, eine Eosinophilie ist da, es könnte viral oder es könnten Umweltfaktoren sein. Wenn es, pharmakologisch betrachtet, zwei verschiedene Wege sind, dann sind es, würde ich sagen, auch zwei verschiedene Behandlungswege. Dann sehe ich nicht so richtig, wo die Überschneidung des Anwendungsgebiets von Omalizumab und Mepolizumab liegt.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Es gibt natürlich auch Patienten, die in der Vergangenheit vielleicht in irgendeiner Weise eine Allergie hatten und trotzdem eine starke eosinophile Entzündung aufweisen. Bei der Signalkaskade spielt im allergischen Signalweg auch das Interleukin-5, also der Angriffspunkt von Mepolizumab, eine Rolle. Sprich: Bei diesen Patienten könnte es sein, dass Mepolizumab Wirkung zeigt. Ich sage extra: „könnte“, weil es dazu noch keine Untersuchung gibt. Wir wollten auch nicht für die Patientenpopulation des Overlaps Ergebnisse zeigen, sondern für die Patienten mit einer eosinophilen Entzündung, die nicht auf eine allergische Komponente zurückzuführen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Haben andere Stellungnehmer das Bedürfnis, etwas vorzutragen? – Sehe ich nicht. Damit wir die Dinge im Protokoll richtig abbilden, stelle ich nur noch fest: Wir haben es eben nachgeprüft: Keine Fachgesellschaft hat sich an uns gewandt, auch nicht verspätet, um eine Stellungnahme abzugeben. Deshalb wurde auch keine Fachgesellschaft, die sich gemeldet hätte, fristgerecht oder verspätet in irgendeiner Form mit ihrer Stellungnahme nicht zur Kenntnis genommen. Ein Prüfartz hat mit einwöchiger Verspätung ohne Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme bei der Geschäftsstelle angerufen und hat gesagt: Ich habe dazu auch noch etwas zu sagen und wäre dann ganz froh, wenn ich noch am Anhörungstermin teilnehmen könnte. – Der hat also nicht einmal ein Blatt beschriebenes Papier eingereicht. Dies nur aus Gründen der Betriebshygiene und der ordnungsgemäßen Darstellung im Protokoll für den Fall, dass wir uns irgendwann einmal auseinandersetzen müssen. – Herr Dr. Welte, bitte.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Dann wollte ich mich dafür entschuldigen. Ich hatte eine andere Information. Es war nur ein Telefonat. Ich konnte es auch nicht nachweisen. Tut mir leid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wir können es aber nachweisen. Insofern ist unsere Aktenführung ordnungsgemäß. Dies ist einfach wichtig, damit am Ende nicht irgendwelche Gerüchte in Umlauf kommen, die keine Grundlage haben. – Wer möchte kurz zusammenfassen? – Herr Kilian.

**Herr Dr. Kilian (GSK):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken und alle Anwesenden, gerne möchte ich die aus unserer Sicht relevanten Punkte noch einmal zusammenfassen. Ich denke, wir konnten im Rahmen dieser Anhörung darlegen, welcher hoher therapeutischer Bedarf bei den Patienten mit schwerem refraktärem Asthma besteht. Wir hoffen, dass wir die Anwesenden auch davon überzeugen konnten, dass es für diese Patienten wirklich eine tolle neue Therapieoption ist, die diesen Patienten in einigen Fällen ihr Leben wirklich wieder zurückgibt. Ich basiere diese Aussage auf einigen Feedbacks, die ich aus dem Markt schon zurückgespielt bekommen habe, von Ärzten, die Patienten schon mit Mepolizumab behandelt

haben. Wir sind weiterhin der Überzeugung, dass sich aus der im Dossier und der Stellungnahme dargestellten Evidenz für die IgE-Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt. Wir sind auch weiterhin der Überzeugung, dass für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mepolizumab vorliegt, der an elf patientenrelevanten Endpunkten, der Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen, gezeigt werden konnte. – Ich danke Ihnen bis hierhin für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank allen, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Danke, dass Sie da waren. Der guten Ordnung halber sage ich jetzt noch, was ich am Anfang nicht gesagt habe: Wir haben Wortprotokoll geführt. Sie sind alle damit einverstanden, weil Sie auch wissen, dass das entsprechend in der zusammenfassenden Dokumentation erfasst wird.

Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.55 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-121 Mepolizumab**

Stand: Mai 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Mepolizumab zur Behandlung des schweren unkontrollierten eosinophilen Asthma

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht: II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Therapiehinweise zu Omalizumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe Evidenzsynopse*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	Geplantes Anwendungsgebiet (gekürzt): Mepolizumab ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma.
<b>Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)</b>	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen.
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.
<b>Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)</b>	
Salmeterol R03AC12 Serevent®	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).  Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.  <u>Warnhinweis:</u>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden.
Formoterol R03AC13 Formoterol CT®	<p>– Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen masigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).</p> <p>Hinweis: Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden.</p>
<b>Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)</b>	
Terbutalin R03AC03 Terbutalin- ratiopharm®	<p>Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis: Terbutalin-ratiopharm ist für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen ®2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit Terbutalinratiopharm sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.</p>
Salbutamol R03CC02 Salubronch®	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit rückbildungsfähiger (reversibler) Verengung (Obstruktion) der Atemwege, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) mit reversibler Komponente.
Bambuterol R03CC12 Bambec®	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) einhergehen.</p> <p>Hinweise zu den Anwendungsgebieten - Das Arzneimittel ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.</p>
Clenbuterol R03CC63 MUCOSPAS Saft ®	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p>Hinweise zu den Anwendungsgebieten Das Arzneimittel ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung von Asthma bronchiale erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Clenbuterol/Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®	Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.  Hinweise zu den Anwendungsgebieten Das Arzneimittel ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung von Asthma bronchiale erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.
<b>Anticholinergika (inhalativ)</b>	
Ipratropiumbromid R03BB01 Atrovent®	leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale im Erwachsenen- und Kindesalter, wenn $\beta$ 2-Mimetika nicht indiziert sind oder als Ergänzung zu $\beta$ 2-Mimetika im akuten Asthmaanfall.
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	Spiriva Respimat ist indiziert als ein zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ( $\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und langwirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben.
<b>Inhalative Corticosteroide (ICS)</b>	
Beclometason R03BA01 Junik®	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis.
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).
Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade.  Hinweis:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet.
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren.
<b>Corticosteroide (systemisch, oral)</b>	
Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.
Prednison, Prednison ratiopharm®	Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.
<b>Weitere</b>	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard- ratiopharm®	Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen $\beta$ -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen.
Omalizumab R03DX05 Xolair®	Xolair® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre). Die Behandlung mit Xolair® sollte <b>nur</b> bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem <b>IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma</b> ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Xolair® wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten
<b>Kombinationspräparate (ICS/LABA)</b>	
Beclometason/	Das Arzneimittel ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Formoterol R03AK08 Foster®</p>	<p>inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.</p>
<p>Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®</p>	<p>Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.</p>
<p>Salmeterol/ Fluticason Viani® R03AK06</p>	<p>Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.</p>
<p>Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®</p>	<p>Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind.</p>
<p><b>Kombinationspräparate: Anticholinergika/ Beta-2-Sympathomimetikum</b></p>	
<p>Ipratropiumbromid/ Fenoterol R03AL01 Berodual N®</p>	<p>Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.  Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe®

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

---

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei 2014-B-121 (Mepolizumab): .....	9
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	9
Systematische Recherche: .....	10
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	12
Cochrane Reviews .....	17
Systematische Reviews .....	20
Leitlinien .....	25
Primärstudien zu Tiotropium .....	38
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	46
Literatur: .....	48

### **Indikation für die Recherche bei 2014-B-121 (Mepolizumab):**

Mepolizumab ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, siehe: Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

## **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Asthma bronchiale**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **04.05.2015** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die erweiterten Empfehlungen der GINA Leitlinie in Stufe 4 und 5 um Tiotropium basieren auf drei Primärstudien, die ebenfalls in der Evidenzsynopse dargestellt wurden.

Die Recherche ergab **1066** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 19 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDP	Beclometasone
CS	corticosteroids
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FENO	fraction of expired nitric oxide
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
ICS	Inhalatives Corticosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)
LoE	Level of Evidence
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MDI	metered dose inhaler
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEFR	Peak expiratory flow rate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2014 [9].</b></p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale [V12-03]</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Asthma zu spezifizieren.</p> <p>Die Untersuchung gliedert sich in folgende Arbeitsschritte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema Asthma bronchiale,</li> <li>– Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien,</li> <li>– Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP Asthma relevant sind,</li> <li>– Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des DMP Asthma begründen.</li> </ul> <p>Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben.</p> <p>Methoden</p> <p>Es wurde eine systematische Recherche im Internet nach themenspezifischen Leitlinien über die Leitliniendatenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie aufseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Die Recherche umfasste daher den Zeitraum ab November 2007 bis August 2013.</p> <p><i>Potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf</i></p> <p>Die DMP-Richtlinie enthält Anforderungen an die Versorgung von Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis einschließlich 17 Jahren. Zu fast allen in der DMP-Richtlinie genannten Versorgungsaspekten der medizinischen Versorgung von Asthma-Patienten fanden sich Empfehlungen in den 12 eingeschlossenen Leitlinien. Inhaltlich stimmen sie weitestgehend mit den Aussagen der DMP-Richtlinie überein, es wurden nur wenige Diskrepanzen aufgefunden. Allerdings sind die meisten extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Text der DMP-Richtlinie ausführlicher. Weiterhin sprechen einige Leitlinien Themen an, die in der aktuellen DMP-Richtlinie keine Berücksichtigung gefunden haben.</p>
<p><b>G-BA, 2011 [6]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung von</p>	<p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen - Teil I Asthma bronchiale (ab 5 Jahre)</p> <p>Medikamentöse Maßnahmen</p> <p>Zur medikamentösen Therapie sind mit der Patientin oder dem</p>

<p>Anlage 9 und 10 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen - Teil 1 Asthma bronchiale)</p>	<p>Patienten ein individueller Therapieplan zu erstellen und Maßnahmen zum Selbstmanagement zu erarbeiten (siehe auch strukturierte Schulungsprogramme (Ziffer II 4)).</p> <p>Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente verwendet werden, deren positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei sollen diejenigen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen oder Kombinationen bevorzugt werden, die diesbezüglich den größten Nutzen erbringen.</p> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirksamkeitsbelege bezüglich der unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele vorliegen.</p> <p>In der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale werden Dauertherapeutika (Medikamente, die regelmäßig eingenommen werden) und Bedarfstherapeutika (Medikamente, die bei Bedarf, z. B. bei zu erwartenden körperlichen Belastungssituationen, zur Behandlung von Dyspnoe und insbesondere bei Asthma-Anfällen eingesetzt werden) unterschieden.</p> <p>In der Inhalationstherapie ist nur die im Bronchialsystem deponierte Medikamentenmenge wirksam. Diese hängt stark ab von der individuellen Anatomie der Atemwege, dem Atemmuster, der Partikelgröße und dem Inhalationssystem. Es sollte daher das Inhalationssystem und die Instruktion bezüglich der Anwendung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den leichten Typ von Inhalationssystem einzusetzen. Nach einer initialen Einweisung in die Inhalationstechnik sollte diese in jedem Dokumentationszeitraum mindestens einmal überprüft werden.</p> <p>Bei guter Asthma-Kontrolle über einen längeren Zeitraum (z.B. über drei Monate bei Einsatz inhalativer Glukokortikosteroide) soll die Reduktion der Therapie erwogen werden.</p> <p>Dauertherapie bei Erwachsenen</p> <p>Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Basistherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhalative Glukokortikosteroide,</li> </ul> </li> <li>2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen in Betracht: <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika</li> </ul> </li> </ol>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in begründeten Fällen <ul style="list-style-type: none"> <li>- systemische Glukokortikosteroide</li> <li>- Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten</li> <li>- Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)</li> <li>- Anti-IgE Antikörper</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit, trotz Ausschöpfung einer erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrollierbarem, schwerem persistierendem allergischem Asthma bronchiale kann eine Behandlung mit Anti-IgE Antikörper geprüft werden.</p> <p>Bei Undurchführbarkeit einer Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden (z. B. Ablehnung oder Unverträglichkeit) als Basismedikation ist vor Verordnung einer unterlegenen, alternativen antientzündlichen Therapie ein Aufklärungsgespräch über Risiken dieser Therapieoptionen zu führen.</p>
<p><b>G-BA, 2011 [5]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab</p>	<p>Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)</p> <p>Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p>Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) <ul style="list-style-type: none"> <li>– mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,</li> <li>– die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und</li> <li>– sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 &lt; 80%) haben</li> <li>– als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und</li> <li>– trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma - exazerbationen hatten.</li> <li>– Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.</li> </ul> </li> </ol> <p>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</p> <p>Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– schweres persistierendes allergisches Asthma,</li> <li>– reduzierte Lungenfunktion (FEV1 &lt; 80%),</li> <li>– positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,</li> <li>– das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen <math>\geq 76</math> und <math>\leq 1500</math> I.E./ml vor Beginn der Behandlung,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,</li> <li>- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend &gt; 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten</li> <li>- in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder</li> <li>- eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.</li> <li>- das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also <math>\geq 20</math> kg und <math>\leq 150</math> kg.</li> <li>- Nichtraucher</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2012 [7]</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Montelukast vom 19. Januar 2012.</p>	<p>Montelukast (Singular®)</p> <p>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</p> <p>Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in primär nach dem Nebenwirkungsprofil und sekundär nach dem Preis.</p> <p>Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn eine Monotherapie mit ICS nicht ausreichend ist oder eine Kombinationstherapie von ICS mit langwirksamen Betasympathomimetika nicht in Betracht kommt. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis als Komorbidität des Asthmas Therapie der ersten Wahl.</p> <p>Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Altersstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber ICS bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz von ICS sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation</p>

dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis in der Regel nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.

#### Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem ICS nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten ICS bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, ICS anzuwenden.

Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10-mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Broncho-konstriktion darstellt.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10-mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5-mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4-mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

## Cochrane Reviews

Normansell, 2014 [12] Omalizumab for asthma in adults and children	1. Fragestellung			
	To assess the effects of omalizumab versus placebo or conventional therapy for asthma in adults and children.			
	2. Methodik			
	<p>Population: Adults and children with chronic asthma from all referral sources. We included studies in which populations were receiving maintenance therapy and those in which anti-IgE was administered without background therapy. These study populations were analysed separately.</p> <p>Intervention: Anti-IgE therapy at any dose or route versus.</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt 1. Asthma exacerbations as defined by “events”, i.e. hospital admissions, emergency room visits, days lost from work/school, unscheduled doctor visits, increase in medication. 2. Reduction or termination of steroid (inhaled, oral, both) use from baseline or run-in period. The order of the primary outcomes changed from protocol.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=6382)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</p>			
	3. Ergebnisdarstellung			
	sc.omalizumab + steroid VS. placebo + steroid (stable steroid)			
	<b>Asthma exacerbations</b>			
	outcome	No of participants (studies)	Relative effect (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
	Number of participants with at least one exacerbation <b>All asthmatic participants</b> (16 to 60 w)	3261 (10studies)	OR 0.55 (0.46 to 0.65)	moderate
	Number of participants with at least one exacerbation <b>Moderate to severe asthma</b> (16 to 60 w)	2889 (7 studies)	OR 0.5 (0.42 to 0.6)	moderate
	Number of participants with at least one exacerbation <b>Severe asthma</b> (16 to 32 w)	277 (2 studies)	OR 1 (0.5 to 1.99)	low
	Mortality 16 to 60 w	4245 (9 studies)	OR 0.19 (0.02 to 1.67)	low
	Hospitalisations 28 to 60 w	1824 (4 studies)	OR 0.16 (0.06 to 0.42)	moderate
	Adverse event-serious 16 to 60 w	5713 (15 studies)	OR 0.72 (0.57 to 0.91)	moderate
	<b>Inhaled steroid withdrawal</b> (4 trials,n=529)			
	Participants treated with subcutaneous omalizumab were			

significantly more likely to be able to withdraw their ICS completely than those treated with placebo (OR 2.50, 95% CI 2.00 to 3.13). Most of the evidence comes from trials in participants with moderate to severe asthma, and considerable uncertainty remains about whether benefit is seen in the **severe asthma subgroup (OR 1.55, 95% CI 0.80 to 2.98; one trial, 45 participants)**.

#### **Inhaled steroid reduction**

Change from baseline in ICS dose (3 studies, n=1188)

A small but statistically significant reduction in daily steroid dose was seen among omalizumab-treated participants compared with those given placebo (WMD -118 mcg BDP equivalent per day, 95%CI -154 to -84). Although a high degree of heterogeneity was observed ( $I^2 = 67.2\%$ ), random-effects modelling did not alter the direction of the effect but widened the confidence interval (MD -141.24 mcg, 95% CI -221 to -61). The reduction in ICS dose was greater in the trial with severe asthma than in the two trials with moderate to severe asthma, although this difference did not reach statistical significance (test for subgroup differences:  $\text{Chi}^2 = 3.33$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.07$ ),  $I^2 = 70.0\%$ ).

#### **Oral steroid withdrawal** (1 Study, N=95)

No significant difference was noted in the number of participants who were able to withdraw from oral steroid therapy between omalizumab and placebo treatment (OR 1.18, 95% CI 0.53 to 2.63; one study, 95 participants).

Oral steroid reduction No significant difference in the median reduction of daily oral steroid dose was noted between omalizumab- and placebo-treated participants in (69% vs 75%;  $P = 0.675$ ).

#### **Adverse event-any** (14 studies, n=5167)

In terms of all adverse events, no significant difference was seen between subcutaneous omalizumab and placebo (OR 0.92, 95% CI 0.81 to 1.06;). However, the level of heterogeneity among these studies ( $I^2 = 22\%$ ) was pronounced.

#### **Adverse event-injection site reactions**

Significantly more injection site reactions were reported among participants assigned to subcutaneous omalizumab than among those receiving placebo (OR 1.72, 95% CI 1.33 to 2.24; 9 studies, n= 3577), and the level of heterogeneity among these studies ( $I^2 = 42\%$ ) was considerable. This represents an absolute increase from 6% on placebo to 9% on omalizumab.

No differences were reported in headache, urticaria, number of participants with any adverse events or number of withdrawals due to adverse events

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Treatment with omalizumab resulted in fewer exacerbations overall. This effect was maintained during the steroid stable and steroid reduction phases of the included trials but with much greater uncertainty when only participants with severe disease were considered.
- Participants treated with omalizumab were significantly more likely to be able to reduce and completely withdraw their inhaled corticosteroids. For the subset of participants

	<p>receiving oral corticosteroids, we remain uncertain whether benefit is derived from omalizumab over placebo for those withdrawing or reducing their steroid treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insufficient evidence of benefit has been found in participants specifically with severe OCS-dependent asthma.</li></ul>
--	--

## Systematische Reviews

<p>CADTH, 2015: [1]          Omalizumab          Treatment for Adults          and Children with          Allergic Asthma: A          Review of the Clinical          Effectiveness, Cost-          Effectiveness, and          Guidelines</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What is the clinical effectiveness of omalizumab for the treatment of allergic asthma in adults and children who are not responsive to other therapies?</li> <li>2. What is the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of allergic asthma in adults and children who are not responsive to other therapies?</li> <li>3. What are the international evidence-based guidelines regarding the use of omalizumab for the treatment of allergic asthma in adults and children?</li> </ol>					
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with moderate to severe persistent allergic asthma whose symptoms are inadequately controlled with inhaled corticosteroids          Intervention: Omalizumab          Komparator: Any comparator          Endpunkte: Clinical improvement of allergic asthma symptoms, improved asthma exacerbation management, cost-effectiveness, guidelines and recommendations          Suchzeitraum: 01/2011 – 02/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 3 Systematische Reviews (Lai, 2015: 6 RCTs; Normansell, 2014: 25 double-blind, parallel-group RCTs; Norman, 2013: 11 RCTs)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The included systematic reviews were critically appraised using the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) tool</p>					
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>What is the clinical effectiveness of omalizumab for the treatment of allergic asthma in adults and children who are not responsive to other therapies?</p> <p><i>Summary of Findings of Included Systematic Reviews and Meta-Analyses:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Main Study Findings</th> <th>Author's Conclusions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Lai, 2015</td> </tr> <tr> <td> <p><u>Exacerbations</u>                      Omalizumab-treated patients experienced statistically significantly lower rates of clinically significant asthma exacerbations compared to patients who received placebo during the stable phase (RR 0.69; 95% CI 0.53 to 0.90). This reduction in exacerbation rates remained</p> </td> <td> <p>“Based on the pooled analyses, we found that omalizumab significantly reduced the incidence of asthma</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Main Study Findings	Author's Conclusions	Lai, 2015		<p><u>Exacerbations</u>                      Omalizumab-treated patients experienced statistically significantly lower rates of clinically significant asthma exacerbations compared to patients who received placebo during the stable phase (RR 0.69; 95% CI 0.53 to 0.90). This reduction in exacerbation rates remained</p>
Main Study Findings	Author's Conclusions					
Lai, 2015						
<p><u>Exacerbations</u>                      Omalizumab-treated patients experienced statistically significantly lower rates of clinically significant asthma exacerbations compared to patients who received placebo during the stable phase (RR 0.69; 95% CI 0.53 to 0.90). This reduction in exacerbation rates remained</p>	<p>“Based on the pooled analyses, we found that omalizumab significantly reduced the incidence of asthma</p>					

	<p>statistically significant over a period of 52 weeks (RR 0.63; 95% CI 0.55 to 0.71).</p> <p><u>ICS reduction</u> ICS doses were statistically significantly decreased in omalizumab-treated patients compared with the placebo group (RR 1.86; 95% CI 1.51 to 2.29).</p> <p><u>Asthma symptoms</u> Two RCTs demonstrated greater reductions in asthma symptom scores with omalizumab than placebo.</p> <p><u>Safety</u> Patients reporting adverse events were similar in both treatment groups (RR 0.97; 95% CI 0.93 to 1.01). There were fewer serious adverse events reported among omalizumab-treated patients than patients who received placebo (RR 0.55; 95% CI 0.37 to 0.82).</p>	<p>exacerbations and ICS use...Additionally, omalizumab was well tolerated and demonstrated an acceptable safety profile.” (pp. 4-5)</p>
	<p>Normansell, 2014</p> <p><u>Exacerbations</u> Treatment with omalizumab resulted in a significant reduction in the odds of having one of more exacerbations compared to placebo in all groups except for the subgroup analysis in studies looking at patients with severe asthma. Steroid-stable (10 studies, N = 3261): OR 0.55; 95% CI to 0.65 Steroid-tapering (4 studies, N = 1631): OR 0.46; 95% CI 0.36 to 0.59 Moderate/severe asthma (7 studies; N = 1889): OR 0.50; 95% CI 0.42 to 0.60 Severe asthma (2 studies, N = 277): OR 1.00; 95% CI 0.50 to 1.99</p> <p><u>Hospitalizations</u> Treatment with omalizumab resulted in a significant reduction in the odds of experiencing one or more hospitalization. Moderate/severe asthma (4 studies, N = 1824): OR 0.16; 95% CI 0.06 to 0.42</p> <p><u>ICS withdrawal and reduction</u> Patients treated with omalizumab were statistically significantly more likely to be able to withdraw from their ICS completely than those treated with placebo. Moderate/severe asthma (4 studies, N = 529): OR 2.50; 95% CI 2.00 to 3.13 There was a small but statistically significant reduction in daily steroid dose seen among omalizumab-treated patients compared with placebo-treated patients (3 studies, N = 1188): WMD -118 mcg BDP equivalent per day; 95% CI -154 to -84). A high degree of heterogeneity was observed.</p> <p><u>Asthma symptoms</u> A significant difference favouring omalizumab was observed with regard to end of treatment symptom scores for moderate to severe patients in 4 of 7 studies reporting data on this outcome, and in severe patients in 2 out of 4 studies. Due to heterogeneity among outcome reporting, no statistical aggregation of data was done.</p> <p><u>Mortality</u> There was no significant difference between</p>	<p>“Data from the included trials have shown that omalizumab is both effective and safe in patients with moderate to severe asthma that is uncontrolled on moderate to high doses of inhaled steroids with or without long-acting beta2-agonists. Insufficient evidence of benefit has been found in participants specifically with severe OCS-dependent asthma. Very few studies have explored efficacy in children with moderate to severe asthma.” (p. 28)</p>

	<p>omalizumab and placebo with respect to mortality (9 studies, N = 4245): OR 0.19; 95% CI 0.02 to 1.67).</p> <p><u>Safety</u>  Statistically significantly fewer serious adverse events occurred in patients treated with omalizumab than those treated with placebo (15 studies, N = 5713): OR 0.72; 95% CI 0.57 to 0.91. There was no significant difference between omalizumab and placebo with respect to any adverse event (14 studies, N = 5167): OR 0.92; 95% CI 0.81 to 1.06.</p>	
<p>Norman, 2013</p>		
	<p><u>Exacerbations</u>  Included trials showed a consistent finding of benefit with omalizumab for both incidence rate and proportion of adult patients with no exacerbations in the follow-up period. <i>Rate ratios (95% CI) – adult trials</i> INNOVATE: 0.738 (0.552 to 0.998) EXALT: 0.570 (0.417 to 0.778) IA-04 EU subgroup: 0.41 (0.288 to 0.583)</p> <p>In children, data from a post-hoc subgroup analysis (IA-05-EUP) showed a statistically significant treatment benefit for omalizumab in terms of a reduced clinically significant exacerbation rate. One supportive trial reported a statistically significant benefit of omalizumab in the number of patients with zero exacerbations in children and adolescents.</p> <p><u>Hospitalizations</u>  Hospitalization data for adult populations were reported in three trials. Relative treatment effect for hospitalization rate favoured omalizumab in INNOVATE and EXALT, but was statistically significant only in EXALT. In children, the IA-05 EUP showed no evidence of a difference in hospitalization rates between the groups or in the number of patients with zero hospitalizations.</p> <p><u>OCS withdrawal and reduction</u>  There is limited evidence from RCTs on the oral steroid-sparing effect of omalizumab and the results were mixed. Only two RCTs were identified, and both reported data from small adult subgroups. The results were heterogeneous and limited by design flaws (EXALT) and insufficient OCS dose adjustment during the run-in phase of the trial (011 OCS).</p> <p>In the EXALT trial at both 16 and 32 weeks, omalizumab patients stopped or reduced the use of OCSs around twice as often as those on best supportive care alone and this difference was statistically significant at 32 weeks. Week 16: Relative Risk 2.04 (95% CI 0.81 to 5.12) Week 32: Relative Risk 2.06 (1.08 to 3.94)</p>	<p>“Omalizumab for the treatment of severe persistent asthma has been studied in a number of RCTs and observational studies. Overall, the evidence base indicates a clear treatment benefit in adults and children on the primary outcome of clinically significant exacerbations. There is also evidence of benefit in reducing hospitalisations and other unscheduled health-care use, symptoms and lung function, and improved QoL in adults. However, evidence for these secondary outcomes is limited or lacking in children. There is some evidence that omalizumab reduces requirements for OCSs in patients who are treated at step 5, but this is also considerably more robust for adults than for children.” (p. 84)</p>

	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren  The systematic reviews demonstrated that omalizumab was associated with a reduction of clinically significant asthma exacerbations and hospitalizations compared to placebo or standard of care in adults and adolescents. In addition, omalizumab was found to be associated with a reduction in inhaled corticosteroid use and improved asthma symptoms compared to placebo in adults and adolescents. One systematic review analyzed children 6 to 11 years old separately and found limited data demonstrating reduction in exacerbation rate with omalizumab compared to placebo in this population, but no difference in other clinical outcomes.</p> <p>5. Hinweise FBMed:  Die 2. Und 3. Fragestellung wurde nicht erarbeitet.</p>
Dennis, 2011 [4]. Asthma in adults	<p>1. Fragestellung  Most guidelines about the management of asthma follow stepwise protocols. This review does not endorse or follow any particular protocol, but presents the evidence about specific interventions:  What are the effects of treatments for chronic asthma?</p> <p>2. Methodik</p> <p>1. Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2010</li> <li>b) Vergleiche/Komparatoren: alle Behandlungen</li> <li>c) Endpunkte: keine Angaben</li> <li>d) Insgesamt eingeschlossene Studien und systematische Übersichtsarbeiten: 54 (keine Angaben zur Anzahl an Patienten)</li> <li>e) Bewertung der eingeschlossenen Evidenz nach GRADE</li> </ol> <p>3. Ergebnisdarstellung (ausschließlich zum relevanten Anwendungsgebiet)</p> <p>Adding anti-IgE treatment versus adding placebo to inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists plus either leukotriene antagonists, theophylline, or oral corticosteroids, alone or in any combination:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 systematic review (search date 2006; 14 parallel RCTs; 3143 adults, adolescents, and children with mild-to-severe allergic asthma). 7 trials in the review compared the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab as an adjunct to treatment with inhaled and oral corticosteroids versus treatment with corticosteroids alone.</li> </ul>

- 1 RCT from Japan comparing anti-IgE monoclonal antibody omalizumab as an adjunct to treatment with inhaled and oral corticosteroids and other treatments. We also found one additional RCT from Brazil that specifically assessed the safety of the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab in people with asthma at risk of geohelminth infection.

#### Symptom severity (excluding lung function)

Compared with on-going asthma therapy including inhaled and oral corticosteroids: The anti-IgE monoclonal antibody omalizumab seems more effective at improving symptoms and reducing exacerbations and the need for short-acting bronchodilators in people with moderate or severe asthma, both as an adjunctive or corticosteroid-sparing strategy.  
(moderate-quality evidence)

#### Lung function

Compared with on-going asthma therapy including inhaled and oral corticosteroids: Addition of the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab does not seem to improve lung function (FEV1 and PEFr) in people with moderate or severe asthma.  
(moderate-quality evidence)

#### Hospital admission

Compared with on-going asthma therapy including inhaled and oral corticosteroids: Addition of the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab may reduce asthma exacerbations requiring hospital admission in people with moderate or severe asthma.  
(moderate-quality evidence)

#### Quality of life

Compared with on-going asthma therapy including inhaled and oral corticosteroids: Addition of the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab may be more effective at improving asthma-related quality of life.  
(low-quality evidence)

→Anti-IgE treatment (omalizumab) as an adjunct to treatment with inhaled and oral corticosteroids improves symptom severity, decreases exacerbation frequency, decreases the use of inhaled corticosteroid therapy, and may decrease hospital admission rates in people with chronic moderate to severe asthma.

# Leitlinien

<b>SEPAR, 2015 [3].</b> Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma	SEPAR (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery) Guidelines on Difficult-to-Control Asthma (DCA)		
	<b>Methodik</b> Grundlage der Leitlinie: Methodology These guidelines were drawn up following SEPAR recommendations for the development of guidelines. Literaturrecherche: k.A. Quality of evidence was classified as high, moderate, low and very low, based on different considerations for presence of direct bias (and the direction), consistency and directness of the estimates. <i>Grading and quality of evidence and implication of recommendations according to GRADE:</i>		
	<b>Quality of evidence</b>		<b>Definition and interpretation of grades of evidence</b>
	A	High +++++	High are are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
	B	Moderate +++	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect but there is a possibility that it is substantially different.
	C	Low ++	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low +	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.	
<b>Grading of quality of evidence according to type of the study design</b>			
<b>Study design</b>	<b>Quality of initial evidence</b>	<b>Reduced in case of</b>	<b>Increased in case of</b>
Randomized clinical trials	High	Limitations in design or implementation Important (-1) Very important (-2)	Strength of association Strong (+1) Very strong (+2)
		Important inconsistency (-1) Very important (-2)	Dose response gradient Present (+1)
Observational studies	Low	Uncertainty that evidence is direct Important (-1) Very important (-2)	Consideration of possible confounding factors that may have reduced the effect (+1) Would suggest a spurious effect if there is no effect (+1)
		Lack of precision Important (-1) Very important (-2)	
		Publication bias Important (-1) Very important (-2)	
<i>Implications of a strong recommendation (R1):</i>			

	<p>For patients: Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.</p> <p>For clinicians: Most patients should receive the recommended course of action.</p> <p>For policy makers: The recommendation can be adopted as a policy in most situations.</p> <p><i>Implications of a weak recommendation (R2):</i></p> <p>For patients: Most people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.</p> <p>For clinicians: You should recognize that different choices will be appropriate for different patients and that you must help each patient to arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences.</p> <p>For policy makers: Policy making will require substantial debate and involvement of many stakeholders.</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p><b>Treatment of Severe Uncontrolled Asthma</b></p> <p><i>Corticosteroid Insensitivity:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In a study of 102 SUCA children, only 11% did not respond to an intra-muscular (IM) dose of triamcinolone, suggesting that 89% had some degree of response to SC (evidence D-R2).</li> <li>• From a clinical point of view, SC-insensitive asthma is defined by forced expiratory volume in the first second (FEV1) less than 75% of the predicted value and a response &lt;15% and 200 ml after the administration of a 2-week cycle of 40 mg/day prednisone or prednisolone (evidence D-R2).</li> <li>• Some studies report weak associations between certain genetic changes and environmental factors (continuous exposure to allergens, smoking, NSAID intolerance, low vitamin D levels, and chlamydia, mycoplasma or viral infections), but these can-not be considered as clearly established risk factors. The most significant environmental factor in SC insensitivity is exposure to tobacco smoke. This may act by various mechanisms: by altering the inflammatory pattern (increased neutrophils and CD8 lymphocytes and reduced eosinophil levels), by impairing mucociliary function, thus allowing excessive mucous deposition in the air-ways, or by tobacco-induced oxidative stress, which inactivates histone deacetylase, reducing nuclear translocation and the number of corticosteroid receptors and their affinity (evidence D-R2).</li> <li>• Lack of sensitivity to SC cannot be explained by pharmacokinetic changes or malabsorption, and is probably due to a range of different mechanisms (evidence C-R2)</li> </ul> <p><i>Inhaled Corticosteroids:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Response to IC varies notably among individuals (evidence C-R2)</li> <li>• However, there is some evidence to suggest that SUCA patients may respond to higher doses than normally recommended (evidence A-R1)</li> <li>• Although some studies support the greater therapeutic efficacy of</li> </ul>
--	--

fine particle IC (related with their effect on the peripheral airways), there is no evidence of their superiority in SUCA (evidence C-R2)

- Among the new glucocorticoids, ciclesonide has fewer local and systemic side effects since it is a prodrug converted to its active form in the lung parenchyma (evidence B-R2).
- New steroids, known as “dissociated” compounds (mapracorat), that aim to separate the anti-inflammatory mechanisms from the side effects, are currently under development (evidence D-R2).

*Systemic Corticosteroids:*

- The best time for introducing maintenance treatment with SC is not well defined, nor is there evidence that continuous treatment with low-dose SC is more effective than cycles of SC in reducing the number of exacerbations.
- IM triamcinolone administration (Trigon®depot 40 mg) in asthmatics with corticosteroid insensitivity improves control, reduces eosinophils in sputum, increases FEV1 and prevents exacerbations.
- Reasons for its efficacy may include reinforced compliance or the higher dosage of triamcinolone compared to other corticosteroids used in the clinic (C-R2).

*Long-Acting  $\beta$ 2-Adrenergic Agonists:*

- Adding a LABA to an IC has been shown to be more effective than doubling the dose of the IC or adding an antileukotriene, although there may be notable variability in response, which needs to be monitored (evidence A-R1).
- Formoterol as a complete agonist has greater intrinsic efficacy and causes a greater number of adverse effects (evidence D-R2), the most common of which are tachycardia and hypokalemia, which can be more pronounced in individuals homozygous for arginine in position 16 of  $\beta$ 2-AR.

*Long-Acting Anticholinergics:*

- Recent studies have shown that long-acting anticholinergics (LAMA) may be useful in patients with severe asthma and concomitant CAFL (evidence B-R2), in cases of ACOS, in severe asthma with a non-eosinophilic inflammatory profile (evidence D-R2), and in asthmatics with the ArgGly variant in codon 16 of the  $\beta$ 2-receptor (evidence B-R2).
- There is an increasing trend in the use of LAMA as a treatment for bronchial asthma, and some CPG suggest their use in the higher stages of severity, when control cannot be achieved.

*Antileukotrienes:*

- Patients with AERD generally have excessive basal leukotriene production, so would appear to be ideal candidates for antileukotriene treatment (evidence C-R2).
- Some recent studies report findings in air trapping and radiological changes on CT that suggest montelukast may be useful, in general, in patients with severe asthma, so it may be tried as an add-on therapy in these patients (evidence C-R2).

*Omalizumab:*

- Omalizumab is indicated for improving asthma control when administered as add-on treatment in adults and older children (over 6

	<p>years of age) with persistent severe uncontrolled allergic asthma with perennial allergies, reduced lung function and documented severe exacerbations, despite appropriate treatment for their level of severity (evidence B-R2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from non-atopic patients receiving omalizumab have been published, which could open a new avenue for treatment in this patient group (evidence D-R2).</li> </ul> <p><i>Theophylline and Phosphodiesterase-4 Inhibitors:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Although no controlled trials have been performed in severe asthma, theophylline as a single agent has relatively weak anti-inflammatory activity, but at low doses it can markedly enhance the action of corticosteroids on the expression of inflammatory genes (evidence D-R2).</li> <li>Data are also available on the utility of the new phosphodiesterase-4 inhibitors (roflumilast) in asthmatics (evidence B-R2) and the 2014 Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) update continues to suggest these drugs as add-on treatment in ACOS patients with uncontrolled symptoms (evidence D-R2CPG).</li> </ul> <p><b>Severe Uncontrolled Asthma in Childhood</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Less than 5% of asthmatic children have SUCA</li> <li>However, the care of children with SUCA accounts for more than twice the direct (medication, visit to the emergency room, hospitalization) and indirect resources (missing school, parents' absenteeism from work, etc.) used by the others (evidence B-R1).</li> <li>To confirm corticosteroid response, and since there is no agreement as regards the optimal dose, duration and route of administration in children, we suggest using triamcinolone, 40–80 mg IM, depending on age and weight (evidence D-R2).</li> <li>Responders are patients who improve in all 3 domains, non-responders are those who do not improve in any domains, and partial responders are those who improve in 1 or 2 domains.</li> <li>Patients who respond to SC may benefit from omalizumab, which has been shown to be safe and effective in comparative trials in children over the age of 6.</li> <li>Any other treatment should also be maintained, including SC, until symptoms are controlled.</li> <li>Non-responders who have persistent neutrophilic airway inflammation may benefit from macrolides, although there is insufficient evidence. Use of azithromycin has been suggested with the same regimen as for cystic fibrosis: 250 mg/day for children weighing &lt;40 kg and 500 mg/day for those &gt;40 kg, 3 times a week for 6 months, followed by a reevaluation of efficacy (evidence A-R1).</li> <li>Low-dose oral theophylline may also be tried: target blood concentrations are 5–10 mg/l.</li> </ul>
<p><b>GINA, 2015 [8].</b> Global strategy for asthma management and prevention</p>	<p>GINA = Global Initiative for Asthma</p> <p>Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Internationale aktuelle Leitlinie; Update Recherche: jährliches Update (letzte Aktualisierung in 2014)</li> <li>2. GoR: Nicht angegeben (jedoch Nutzung von GRADE erwähnt)</li> <li>3. LoE:</li> </ol>

	<p>Evidence A: RCTs, rich body of data.  Evidence B: RCTs, limited body of data  Evidence C: Nonrandomized trials. Observational studies.  Evidence D: Panel consensus judgement</p>
	<p>Empfehlungen  <b>STEP 4: Two or more controllers plus as-needed reliever medication</b>  <b>Preferred option (adults/adolescents): combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment, OR combination medium dose ICS/LABA plus as-needed SABA</b>  The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3.  For adult and adolescent patients with &gt;1 exacerbations in the previous year, combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS/LABA or higher doses of ICS (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased if necessary. For patients taking low dose maintenance ICS/LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS/LABA (Evidence B); combination ICS/LABA medications are as for Step 3, or once daily fluticasone furoate/vilanterol.  <i>Other options</i>  Tiotropium by soft-mist inhaler may be used as add-on therapy for adult patients with a history of exacerbations (Evidence B), it is not indicated in children &lt;18 years.  – Add-on tiotropium by soft-mist inhaler is a new ‘other controller option’ for Steps 4 and 5, in patients ≥18 years with history of exacerbations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium was previously described in GINA as an add-on option on the basis of clinical trial evidence.</li> <li>• It is now included in recommendations and the stepwise figure following approval for asthma by a major regulator.</li> </ul> <p><i>Zugrundeliegende Primärstudien (siehe Evidenzsynopse Seite 33-40):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kerstjens HA. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. <u>J Allergy Clin Immunol.</u> 2011;128(2):308-14.</li> <li>• Kerstjens HA. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. <u>N Engl J Med.</u> 2012; 367(13):1198-207.</li> <li>• Peters SP. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. <u>N Engl J Med.</u> 2010; 363(18):1715-26.</li> </ul> <p>Combination high-dose ICS/LABA may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects. A high dose is recommended only on a trial basis for 3-6 months when good asthma control cannot be achieved with medium dose ICS plus LABA and/or a third controller (e.g. LTRA or sustained-release theophylline Evidence B).  For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily (Evidence B), but adherence may be an issue.</p>

For other ICS, twice-daily dosing is appropriate (Evidence D). Other options for adults or adolescents that can be added to a medium- or high-dose ICS but that are less efficacious than adding LABA, include LTRA (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline (Evidence B).

**STEP 5: Higher level care and/ or add-on treatment**

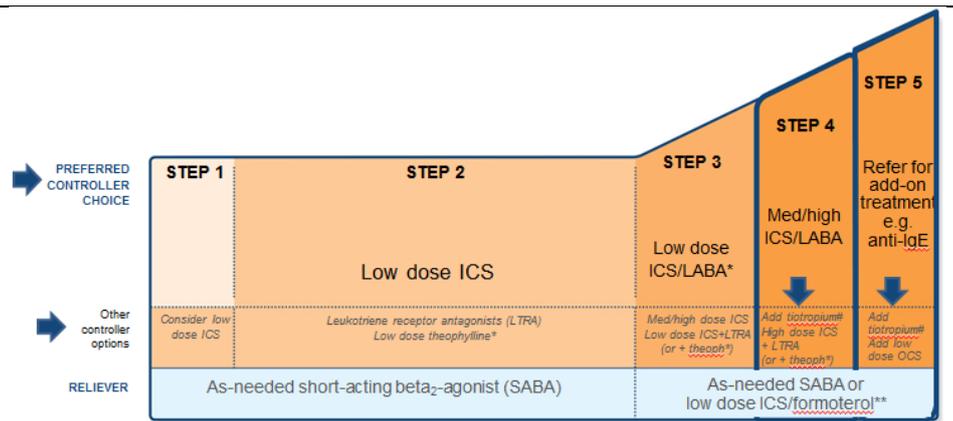
**Preferred option: referral for specialist investigation and consideration of add-on treatment**

Patients with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment should be referred to a specialist with expertise in management of severe asthma (Evidence D)

Treatment options... include:

- Anti-immunoglobulin E (anti-IgE) treatment (omalizumab): this is suggested for patients with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4 treatment (Evidence A).
- Sputum-guided treatment: for patients with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS/LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia (>3%) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS (Evidence A).
- Bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients. The long term effects are not known.
- Add-on low dose oral corticosteroids ( $\leq 7.5$  mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma (Evidence D); but are often associated with substantial side effects (Evidence B). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors. Patients should be counseled about potential side-effects (Evidence: D). They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for ~3 months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).

*GINA 2015, Box 3-5, Steps 4 and 5:*



\*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

\*\*For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

# Tiotropium by soft-mist inhaler is indicated as add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <18 years.

### Stepping up asthma treatment

Asthma is a variable condition, and periodic treatment adjustments by the clinician and/or the patient may be needed.

- Sustained step up (for at least 2-3 months): some patients may fail to respond adequately to initial treatment. A step up in treatment may be recommended, if the symptoms are confirmed to be due to asthma; inhaler technique and adherence are satisfactory; and modifiable risk factors such as smoking have been addressed. Any step-up should be regarded as a therapeutic trial, and the response reviewed after 2-3 months. If there is no response, treatment should be reduced to the previous level, and alternative treatment options or referral considered.
- Short-term step up (for 1-2 weeks): an occasional short-term increase in maintenance ICS dose for 1-2 weeks may be necessary; for example, during viral infections or seasonal allergen exposure. This may be initiated by the patient according to their written asthma action plan, or by the health care provider.
- Day-to-day adjustment: for patients prescribed combination budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as maintenance and reliever treatment, the patient adjusts the number of as-needed doses of ICS/formoterol from day to day according to their symptoms, while continuing the maintenance dosage.

Anmerkung FB Med:

GINA differenziert nicht zwischen adults und adolescents; es gibt children (bis 11 Jahre) und adults & adolescents (ab 12 Jahre)

Chung, 2014 [2].  
International  
ERS/ATS guidelines  
on definition,  
evaluation and  
treatment of severe  
asthma

European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS)

This guideline represents a collaborative effort between the ATS and ERS. The Committee consisted of clinicians and researchers with recognised expertise in severe asthma and in the guideline development following the GRADE approach

Fragestellung: The purpose of this document is to revise the definition of severe asthma, discuss the possible phenotypes and provide guidance

	<p>about the management of patients with severe asthma.</p> <p>Committee composition and processes of disclosing and managing potential conflicts of interest, evidence synthesis, developing recommendations and peer review of the guidelines are described in detail in the online-only full-text document of these guidelines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 (Informationen dazu in einem gesonderten Dokument online only)</li> </ul> <p>LoE und GoR: nach GRADE (ausführlichen Evidenzbewertung in einem gesonderten Dokument online)</p> <p><b>Definition of severe asthma</b> for patients aged &gt; 6 years  Asthma which requires treatment with guidelines suggested medications for GINA steps 4–5 asthma (high dose ICS and LABA or leukotriene modifier/theophylline) for the previous year or systemic CS for &gt; 50% of the previous year to prevent it from becoming “uncontrolled” or which remains “uncontrolled“ despite this therapy</p> <p>Uncontrolled asthma defined as at least one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Poor symptom control: ACQ consistently &gt;1.5, ACT &lt;20 (or “not well controlled” by GINA guidelines)</li> <li>b. Frequent severe exacerbations: two or more bursts of systemic CS (&gt;3 days each) in the previous year</li> <li>c. Serious exacerbations: at least one hospitalisation, ICU stay or mechanical ventilation in the previous year</li> <li>d. Airflow limitation: after appropriate bronchodilator withhold FEV1 &lt;80% predicted (in the face of reduced FEV1/FVC defined as less than the lower limit of normal)</li> </ol> <p>Controlled asthma that worsens on tapering of these high doses of ICS or systemic CS (or additional biologics)</p> <p>-----</p> <p><b>Question: Should treatment guided by sputum eosinophil count, rather than treatment guided by clinical criteria alone, be used in patients with severe asthma?</b></p> <p><i>Recommendation</i></p> <p>In adults with severe asthma, we suggest treatment guided by clinical criteria and sputum eosinophil counts performed in centres experienced in using this technique rather than by clinical criteria alone (<u>conditional recommendation, very low quality evidence</u>).</p> <p><i>Values and preferences</i></p> <p>The recommendation to use sputum eosinophil counts to guide therapy in adults places a higher value on possible clinical benefits from adjusting the treatment in selected patients and on avoidance of inappropriate escalation of treatment and a lower value on increased use of resources.</p> <p>The recommendation not to use sputum eosinophil counts to guide therapy in children places higher value on avoiding an intervention that is not standardised and not widely available and lower value on the uncertain and possibly limited clinical benefit.</p> <p><i>Remarks</i></p> <p>Because at the present time, measurement of sputum eosinophils has not yet been sufficiently standardized and is not widely available we suggest such an approach be used only in specialised centres experienced in this technique. Patients who are likely to benefit from this approach are those who can produce sputum, demonstrate persistent or at least intermittent eosinophilia and have severe asthma with frequent</p>
--	---

	<p>exacerbations. Clinicians should recognise that different choices will be appropriate for different patients.</p> <p><b>Question: Should a monoclonal anti-IgE antibody be used in patients with severe allergic asthma?</b></p> <p><i>Recommendation</i> In patients with severe allergic asthma we suggest a therapeutic trial of omalizumab both in adults (<u>conditional recommendation, low quality evidence</u>) and in children (<u>conditional recommendation, very low quality evidence</u>).</p> <p><i>Values and preferences</i> This recommendation places higher value on the clinical benefits from omalizumab in some patients with severe allergic asthma and lower value on increased resource use.</p> <p><i>Remarks:</i> Adults and children (aged 6 years) with severe asthma who are considered for a trial of omalizumab, should have confirmed IgE-dependent allergic asthma uncontrolled despite optimal pharmacological and non-pharmacological management and appropriate allergen avoidance, if their total serum IgE level is 30–700 IU mL<sup>-1</sup> (in three studies the range was wider at 30–1300 IU mL<sup>-1</sup>). Treatment response should be globally assessed by the treating physician taking into consideration any improvement in asthma control, reduction in exacerbations and unscheduled healthcare utilisation, and improvement in quality of life. If a patient does not respond within 4 months of initiating treatment, it is unlikely that further administration of omalizumab will be beneficial.</p> <p><b>Question: Should methotrexate be used in the treatment of severe asthma?</b></p> <p><i>Recommendation</i> We suggest that clinicians do not use methotrexate in adults or children with severe asthma (<u>conditional recommendation, low quality evidence</u>).</p> <p><i>Values and preferences</i> This recommendation places a relatively higher value on avoiding adverse effects of methotrexate and a relatively lower value on possible benefits from reducing the dose of systemic corticosteroids.</p> <p><i>Remarks:</i> Evidence from randomised trials is only available for adults. Because of the probable adverse effects of methotrexate and need for monitoring therapy we suggest that any use of methotrexate is limited to specialised centres and only in patients who require daily OCS. If a decision to use methotrexate is made, a chest radiograph, complete blood count with differential and platelets, liver function tests, serum creatinine and DLCO, are recommended prior to and after commencing therapy.</p>
SIGN, 2014 [14]. British guideline on the management of asthma	<p>SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network in Kooperation mit British Thoracic Society</p> <p>Methodik Grundlage der Leitlinie: This guideline was issued in 2014 and sections of the guideline will be updated on a biennial basis. The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information</p>

Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.

Systematische Literaturrecherche in 2013 (erste Version aus 2003, seit 2008 jährliche Updates)

<b>LoE</b>	
<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series
<b>4</b>	Expert opinion
<b>GoR</b>	
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

**STEP 4: POOR CONTROL ON MODERATE DOSE OF INHALED STEROID + ADD-ON THERAPY: addition of fourth drug**

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on a combination of shortacting  $\beta_2$  agonist as required, inhaled steroid (800 micrograms BDP daily), and an additional drug, usually a long-acting  $\beta_2$  agonist. There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management. The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to inhaled steroids alone. If control remains inadequate on 800 micrograms BDP daily (adults) of an inhaled steroid plus a long-acting  $\beta_2$ agonist, consider the following interventions:

- increasing inhaled corticosteroids to 2,000 micrograms BDP/day (adults) or 800 micrograms BDP/day (children 5-12 years)\*
- leukotriene receptor antagonists
- theophyllines
- slow release  $\beta_2$  agonist tablets, though caution needs to be used in patients already on long-acting  $\beta_2$  agonists.

\* at high doses of inhaled corticosteroid via pMDI, a spacer should be used. (Empfehlungsgrad D).

Long-acting muscarinic antagonists appear to be as effective as salmeterol in the short term and may be superior to doubling the dose of ICS in fixed airways obstruction.

Longer term studies are required to confirm this evidence. There would also appear to be benefit in adding tiotropium to ICS and salmeterol in patients who remain symptomatic despite these medications.

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines and  $\beta_2$  agonist tablets.

- If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose).
- Before proceeding to step 5, refer patients with inadequately controlled asthma, especially children, to specialist care.
- Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher doses ICS (greater than 800 micrograms/ day) before moving to step 5.

(Good Practice Points)

**STEP 5: continuous or frequent use of oral steroids**

- The aim of treatment is to control asthma using the lowest possible doses of medication.
- Some patients with very severe asthma not controlled at step 4 with high dose inhaled corticosteroids, and who have also been tried on or are still taking Long-acting  $\beta$ -agonists, leukotriene antagonists or theophyllines, require regular long term steroid tablets.
- In adults, the recommended method of eliminating or reducing the dose of steroid tablets is inhaled steroids, at doses of up to 2,000 micrograms/day, if required. (Empfehlungsgrad A)
- In children aged 5–12, consider very carefully before going above an inhaled corticosteroid dose of 800 micrograms/day. (Empfehlungsgrad D)

- There is a role for a trial of treatment with long-acting  $\beta_2$  agonists, leukotriene receptor antagonists, and theophyllines for about six weeks. They should be stopped if no improvement in steroid dose, symptoms or lung function is detected. (Empfehlungsgrad D)

### **Anti IgE monoclonal antibody**

Omalizumab is a humanised monoclonal antibody which binds to circulating IgE, markedly reducing levels of free serum IgE. In adults and children over 6 years of age, it is licensed in the UK with the following indication; patients on high-dose inhaled steroids and long-acting  $\beta_2$  agonists who have impaired lung function are symptomatic with frequent exacerbations, and have allergy as an important cause of their asthma. Omalizumab is given as a subcutaneous injection every two to four weeks depending on dose. The total IgE must be <1,300 international units (IU)/ml for children over six years of age. In adults and children >12 years, the licensed indication is a IgE up to 1,500 IU/ml but there is no published data to support its efficacy and safety above 700 IU/ml.

- Omalizumab treatment should only be initiated in specialist centres with experience of evaluation and management of patients with severe and difficult asthma. (Good Practice Points)

### **Patients on oral steroids not previously tried on inhaled therapy**

For patients who are on long term steroid tablets and have not been tried on adequate doses of inhaled medication an aim is to control the asthma using the lowest possible dose of oral steroid or, if possible, to stop long term steroid tablets completely.

Inhaled steroids are the most effective drug for decreasing requirement for long term steroid tablets.

There is limited evidence for the ability of long-acting  $\beta_2$  agonists, theophyllines, or leukotriene receptor antagonists to decrease requirement for steroid tablets, but they may improve symptoms and pulmonary function

- In adults, the recommended method of eliminating or reducing the dose of steroid tablets is inhaled steroids, at doses of up to 2,000 micrograms/day, if required. (Empfehlungsgrad A)
- There is a role for a trial of treatment with long-acting  $\beta_2$  agonists, leukotriene receptor antagonists, and theophyllines for about six weeks. They should be stopped if no improvement in steroid dose, symptoms or lung function is detected. (Empfehlungsgrad D)

---

### **ASTHMA IN ADOLESCENTS**

Adolescence is the transitional period of growth and development between puberty and adulthood, defined by the World Health Organisation (WHO) as between 10 and 19 years of age

#### **PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT**

Specific evidence about the pharmacological management of adolescents with asthma is limited and is usually extrapolated from paediatric and adult studies. Recommendations for pharmacological

	<p>management of asthma in children and adults can be found in section 6. Anmerkung FB Med: Die Patienten werden nach Alter in 3 Gruppen eingeteilt: &lt;5 Jahre, 5-12 und &gt;12 Jahre.          → Keine Differenzierung zwischen 12-18 und erwachsenen Patienten.</p>																																																						
<p>ICSI, 2012 [15].          Diagnosis and management of asthma</p>	<p>ICSI = Institute for Clinical Systems Improvement</p> <p>Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syst. Literaturrecherche im Suchzeitraum 2009-2011, Stand Juli 2012 als Update einer älteren Version</li> <li>2. LoE (nach GRADE)             <p><b>High Quality Evidence</b> = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p><b>Moderate Quality Evidence</b> = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p><b>Low Quality Evidence</b> = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain</p> </li> <li>3. GoR – keine Angaben</li> </ol> <p>Empfehlungen</p> <table border="1" data-bbox="571 992 1382 1751"> <tr> <td>STEP 1</td> <td>STEP 2</td> <td>STEP 3</td> <td>STEP 4</td> <td>STEP 5</td> <td>STEP 6</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">           ASTHMA EDUCATION            ENVIRONMENTAL CONTROL            MANAGEMENT OF COMORBIDITIES         </td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Assess Asthma Control</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">As-Needed Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">STEP DOWN</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">ASTHMA CONTROL</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">STEP UP</td> </tr> <tr> <td>Short-acting Beta<sub>2</sub>-Agonist as needed</td> <td>Low-Dose ICS</td> <td>Medium-Dose ICS</td> <td>Medium-Dose ICS + LABA</td> <td>High-Dose ICS + LABA</td> <td>High-Dose ICS + LABA + oral corticosteroid</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="background-color: yellow;">Alternative</td> <td style="background-color: yellow;">Alternative</td> <td style="background-color: yellow;">Alternative</td> <td style="background-color: yellow;">ADD ONE OR MORE</td> <td style="background-color: yellow;">ADD ONE OR MORE</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Leukotriene Modifier</td> <td>Low-Dose ICS + LABA</td> <td>Medium-Dose ICS + Leukotriene Modifier</td> <td>Leukotriene Modifier</td> <td>Leukotriene Modifier</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Low-Dose ICS + Leukotriene Modifier</td> <td></td> <td>Anti-IgE if applicable</td> <td>Anti-IgE if applicable</td> </tr> </table> <p>Adapted from: Global Initiative for Asthma, 2006; National Heart, Lung, Blood Institute EPR-3, 2007.          ICS = Inhaled corticosteroids          LABA = Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</p>	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 6	ASTHMA EDUCATION ENVIRONMENTAL CONTROL MANAGEMENT OF COMORBIDITIES						Assess Asthma Control						As-Needed Short-Acting Beta <sub>2</sub> -Agonist						STEP DOWN		ASTHMA CONTROL		STEP UP		Short-acting Beta <sub>2</sub> -Agonist as needed	Low-Dose ICS	Medium-Dose ICS	Medium-Dose ICS + LABA	High-Dose ICS + LABA	High-Dose ICS + LABA + oral corticosteroid		Alternative	Alternative	Alternative	ADD ONE OR MORE	ADD ONE OR MORE		Leukotriene Modifier	Low-Dose ICS + LABA	Medium-Dose ICS + Leukotriene Modifier	Leukotriene Modifier	Leukotriene Modifier			Low-Dose ICS + Leukotriene Modifier		Anti-IgE if applicable	Anti-IgE if applicable
STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 6																																																		
ASTHMA EDUCATION ENVIRONMENTAL CONTROL MANAGEMENT OF COMORBIDITIES																																																							
Assess Asthma Control																																																							
As-Needed Short-Acting Beta <sub>2</sub> -Agonist																																																							
STEP DOWN		ASTHMA CONTROL		STEP UP																																																			
Short-acting Beta <sub>2</sub> -Agonist as needed	Low-Dose ICS	Medium-Dose ICS	Medium-Dose ICS + LABA	High-Dose ICS + LABA	High-Dose ICS + LABA + oral corticosteroid																																																		
	Alternative	Alternative	Alternative	ADD ONE OR MORE	ADD ONE OR MORE																																																		
	Leukotriene Modifier	Low-Dose ICS + LABA	Medium-Dose ICS + Leukotriene Modifier	Leukotriene Modifier	Leukotriene Modifier																																																		
		Low-Dose ICS + Leukotriene Modifier		Anti-IgE if applicable	Anti-IgE if applicable																																																		

## Primärstudien zu Tiotropium

GINA Update 2015: Die erweiterten Empfehlungen in Stufe 4 und 5 um Tiotropium basieren auf drei RCTs (Evidenz B: RCTs, limited body of data)

<p><b>Kerstjens, 2012 [11].</b> Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy.</p>	<p><b>Zielsetzung/Fragestellung</b> ClinicalTrials.gov numbers: <u>NCT00772538</u> and <u>NCT00776984</u> The primary objective of each trial is to evaluate the long term efficacy of tiotropium over placebo on top of usual care in patients with severe persistent asthma as determined by pulmonary function testing, effects on asthma exacerbations, effects on quality of life, on asthma control and health care resource utilisation. The secondary objective of each trial is to compare the long term safety of tiotropium with placebo in this patient population.</p> <p><b>Methodik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- The two replicate trials had a randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group design, with a 48-week study period.</li><li>- They were conducted between October 2008 and July 2011 in 15 countries (listed in the Supplementary Appendix) and were performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki.</li><li>- The protocols were approved by the institutional review board at each participating center.</li></ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Eligible patients were between the ages of 18 and 75 years and had a 5-year or longer history of asthma that was diagnosed before the age of 40 years.</li><li>- N=912 patients underwent randomization</li><li>- N=409 patients receiving tiotropium (211 in trial 1 and 198 in trial 2) and 405 patients receiving placebo (202 in trial 1 and 203 in trial 2)</li></ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- tiotropium 5mcg/day over placebo on top of usual care (individual pretrial maintenance asthma therapy consisting of high-dose inhaled glucocorticoids and LABAs)</li><li>- An open-label metered-dose inhaler of salbutamol (100 µg per puff) or albuterol (90 µg per puff) was provided as rescue medication for use during the trials</li></ul> <p><b>Endpunkte:</b> <i>Primary Outcome Measures:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Peak Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) Response Within 3 Hours Post Dosing (0-3h) After a Treatment Period of 24 Weeks. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]</li></ul>
---	--

Peak FEV1 0-3h response was defined as the difference between the maximum FEV1 measured within the first 3 hours post dosing after a treatment period of 24 weeks and the FEV1 baseline measurement (10 minutes before the first dose of trial medication). Mixed Model Repeated Measure (MMRM) results. Means are adjusted for treatment, centre, visit, baseline, treatment\*visit and baseline\*visit.

- Trough FEV1 Response Determined After a Treatment Period of 24 Weeks. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]

The trough FEV1 is defined as the pre-dose FEV1 measured 10 minutes before the last administration of randomised treatment. Trough FEV1 response was defined as the difference between the trough FEV1 measured after a treatment period of 24 weeks and the FEV1 baseline measurement. MMRM results. Means are adjusted for treatment, centre, visit, baseline, treatment\*visit and baseline\*visit.

- Time to First Severe Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment of the Pooled Data From the Two Twin Trials NCT00772538 and NCT00776984 [Time Frame: 48 weeks]

Severe asthma exacerbations were pre-defined as all asthma exacerbations that required treatment with systemic (including oral) corticosteroids for at least 3 days or (in case of ongoing and pre-existing systemic corticosteroid therapy) that required at least a doubling of the previous daily dose of systemic corticosteroids for at least 3 days.

*Secondary Outcome Measures:*

- Peak (Within 3 Hours Post-dosing) Forced Vital Capacity (FVC) Response at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]
- Trough FVC Response at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]
- FEV1 Area under the Curve (AUC0-3h) Response at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]
- FVC (AUC0-3h) Response at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 24 weeks]
- Peak FEV1 0-3h Response at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]
- Trough FEV1 Response at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]
- AUC0-3h FEV1 Response at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]
- Peak FVC 0-3h Response at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]
- Trough FVC Response at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]
- FVC AUC0-3h Response at the End of the 48-week

	<p>Treatment Period. [Time Frame: Baseline and 48 weeks]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mean Pre-dose Morning Peak Expiratory Flow (PEFa.m.) Response (Diary Data) of Last-7-days-before-week-24-visit [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> <li>- Mean Pre-dose Evening Peak Expiratory Flow (PEFp.m.) Response (Diary Data) of Last-7-days-before-week 24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> <li>- Mean Pre-dose FEV1 a.m. Response (Diary Data) of Last-7-days-before-week 24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> <li>- Mean Pre-dose FEV1-p.m. Response (Diary Data) of Last-7-days-before-week 24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> <li>- Mean PEF Variability Response (Absolute Difference Between Morning and Evening PEF Value Divided by Their Mean) of Last-7-days-before-week 24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> <li>- Time to First Severe Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Asthma Exacerbations Per Patient During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Severe Asthma Exacerbations Per Patient During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Patients with at Least One Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Patients With at Least One Severe Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Time to First Hospitalisation for Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Hospitalisations for Asthma Exacerbations Per Patient During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Number of Patients with at Least One Hospitalisation for Asthma Exacerbation During the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Quality of Life as Assessed by Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: 24 weeks]</li> <li>- AQLQ(S) Total Score at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Asthma Control as Assessed by Asthma Control Questionnaire (ACQ) at the End of the 24-week Treatment Period. [Time Frame: 24 weeks]</li> <li>- ACQ at the End of the 48-week Treatment Period. [Time Frame: 48 weeks]</li> <li>- Asthma Symptom Free Days Response During the Last-7-days-before-week-24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]</li> </ul>
--	---

- Mean Pro Re Nata (as Needed, PRN) Rescue Medication Use Response during the Last-7-days-before-week-24-visit. [Time Frame: Baseline and last 7 days before week 24 visit]

**Ergebnisdarstellung:**

**Primary End Points**

*Lung Function:*

- Airflow obstruction was significantly reduced with the addition of tiotropium, as compared with the addition of placebo.
- At 24 weeks, the mean ( $\pm$ SE) difference between the tiotropium group and the placebo group in the change in the adjusted peak FEV1 from baseline in the first 3 hours after the administration of tiotropium was  $86\pm 34$  ml in trial 1 ( $P = 0.01$ ) and  $154\pm 32$  ml in trial 2 ( $P < 0.001$ ) (Fig. 2A and 2B).
- The between-group difference in change from baseline in the trough FEV1 at 24 weeks was also significantly greater for patients in the tiotropium group than for those in the placebo group:  $88\pm 31$  ml in trial 1 ( $P = 0.01$ ) and  $111\pm 30$  ml in trial 2 ( $P < 0.001$ )

Fig 2A:

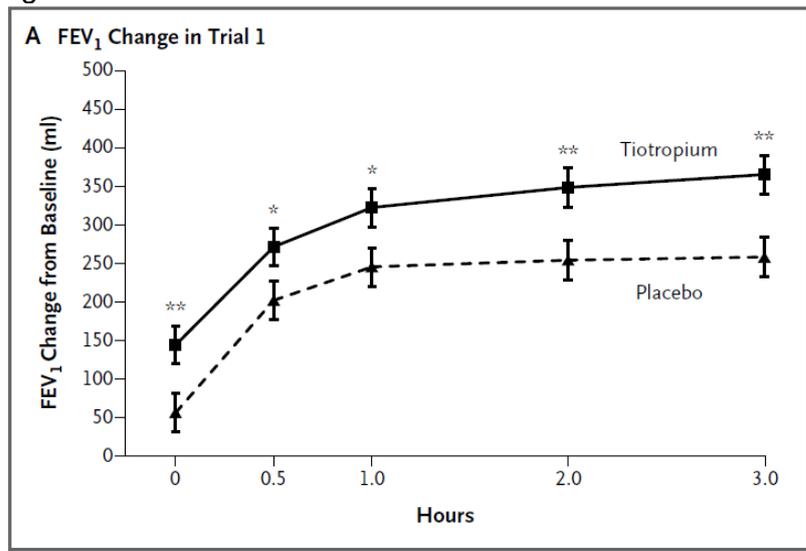
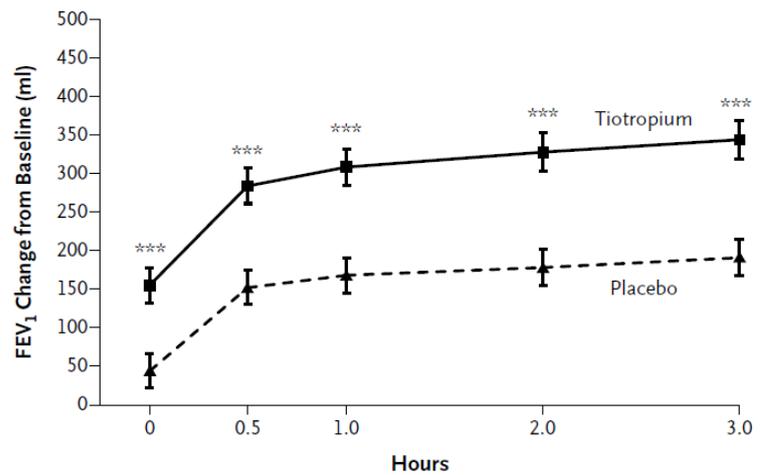


Fig 2B:

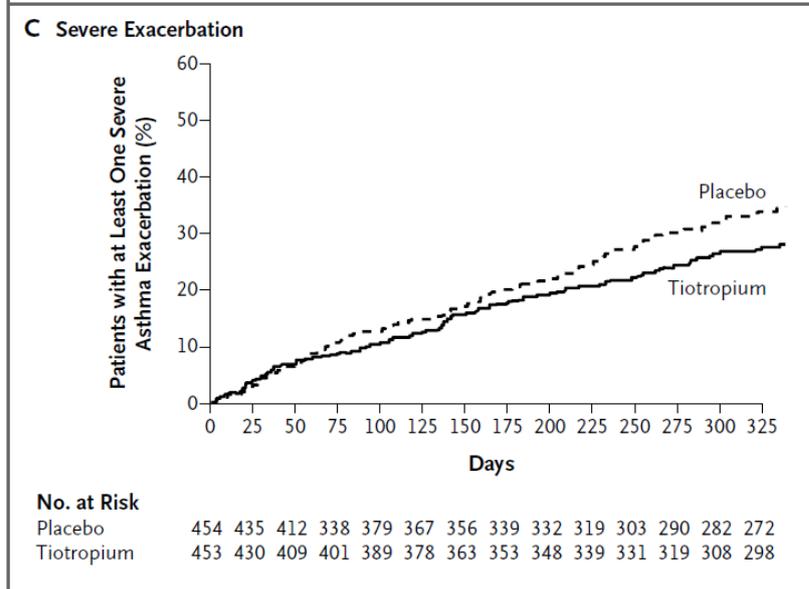
**B FEV<sub>1</sub> Change in Trial 2**



**Severe Exacerbations:**

- The time to the first exacerbation (the primary end point) was increased by 56 days with tiotropium as compared with placebo (282 days vs. 226 days, representing the time until at least 25% of the patients [first quartile] had a first severe exacerbation), corresponding to a reduction of 21% in risk (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.62 to 1.00; P = 0.03) (Fig. 2C).

**FIG 2C:**



**Key Prespecified Secondary End Points**

- At week 24, there was significant improvement in spirometric measurements among patients in the tiotropium group, as compared with those in the placebo group

**Adverse Events**

- Adverse events were reported in 73.5% of patients in the

	<p>tiotropium group and 80.3% of patients in the placebo group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serious adverse events were reported for 77 patients: 37 (8.1%) in the tiotropium group and 40 (8.8%) in the placebo group</li> </ul> <p><b>Fazit der Autoren:</b> In patients with poorly controlled asthma despite the use of inhaled glucocorticoids and LABAs, the addition of tiotropium significantly increased the time to the first severe exacerbation and provided modest sustained bronchodilation.</p>
<p><b>Kerstjens, 2011 [10].</b> Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial.</p>	<p><b>Zielsetzung/Fragestellung:</b> ClinicalTrials.gov numbers: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00365560">NCT00365560</a> To compare the efficacy and safety of 2 doses of tiotropium (5 and 10 mg daily) administered through the Respimat inhaler with placebo as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma (Asthma Control Questionnaire score, &gt;1.5; postbronchodilator FEV<sub>1</sub>, &lt;80% of predicted value) despite maintenance treatment with at least a high-dose inhaled corticosteroid plus a long-acting <math>\beta_2</math>-agonist.</p> <p><b>Methodik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study with three 8-week treatment periods was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.</li> <li>- After a 2-week run-in period, eligible patients were randomized and entered a 24-week, double-blind treatment period.</li> <li>- Visits occurred at the start of the trial (screening), at randomization (baseline), and at the end of each treatment period.</li> <li>- There was no washout period between treatments.</li> </ul> <p><b>Population:</b> Patients were outpatients aged 18 to 75 years with at least a 5-year history of asthma and a current diagnosis of severe persistent asthma (GINA step 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=107 patients were randomized</li> <li>- N=100 patients completed all 3 treatment periods</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 or 10 mg of tiotropium or matching placebo administered as 2 actuations once daily through the Respimat inhaler as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma (Asthma Control Questionnaire score, &gt;1.5; postbronchodilator FEV<sub>1</sub>, &lt;80% of predicted value) despite maintenance treatment with at least a high-dose inhaled corticosteroid plus a long-acting <math>\beta_2</math>-agonist</li> <li>- A salbutamol metered-dose inhaler (100 mg per puff) was provided as rescue medication throughout the trial</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b> <i>Primary Outcome Measures:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The primary efficacy endpoint is the FEV<sub>1</sub> response (within</li> </ul>

3 hours post dosing) determined at the end of the 8-week treatment period

**Secondary Outcome Measures:**

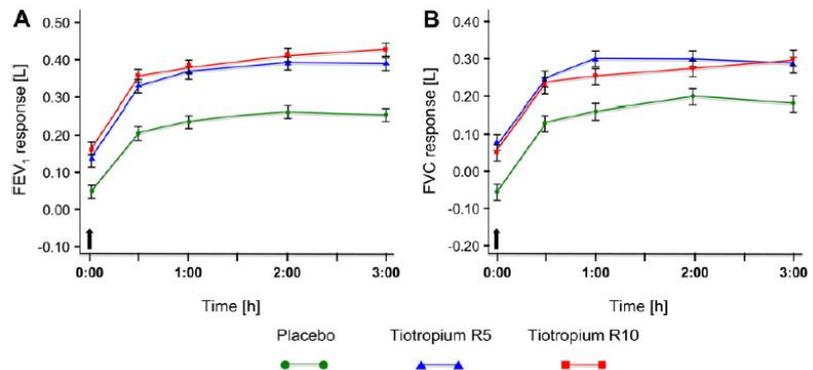
- FEV<sub>1</sub> and FVC AUC 0-3h (in a subset 0-24h) PEF, use of rescue medication, daytime and nocturnal symptoms etc.

**Ergebnisse:**

FEV<sub>1</sub> response:

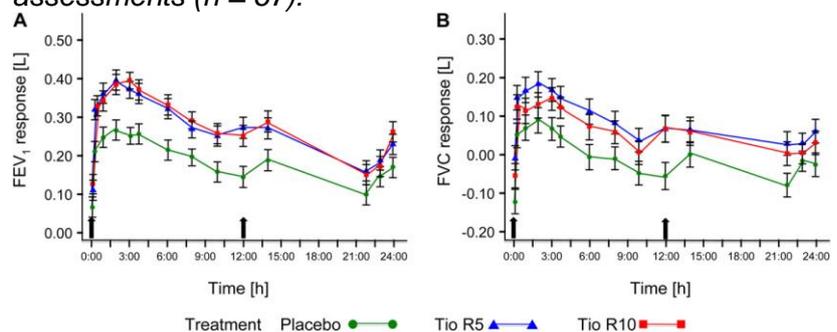
- The adjusted mean peak FEV<sub>1</sub> response in the first 3 hours after dosing at the end of the 8-week treatment period was significantly superior to placebo with both tiotropium doses (5- $\mu$ g difference from placebo, 139 mL [95% CI, 96-181 mL], P <.0001

**FIG 2: FEV<sub>1</sub> (A) and FVC (B) responses relative to baseline values within 3 hours after dosing after 8 weeks of treatment:**



- 24-hour spirometric assessments in a subgroup of patients (n 5 67) also showed significant improvements in FEV<sub>1</sub> for both active treatments compared with placebo (Fig 3).
- FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub> was significantly greater with both doses compared with placebo (5-  $\mu$  g difference from placebo, 86 mL [95% CI, 41-132 mL], P5 .0012; 10-mg difference from placebo, 90 mL [95% CI, 38-142 mL], P <.001).
- no statistical difference between the active treatments.

**FIG 3: Twenty-four-hour FEV<sub>1</sub> (A) and FVC (B) responses as shown in Fig 2 in the subgroup of patients with 24-hour assessments (n = 67):**



**Adverse events:**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adverse events were reported in 40%, 42%, and 50% of patients receiving placebo, 5 mg of tiotropium, and 10 µg of tiotropium, respectively.</li> <li>- Serious adverse events were reported for 5 patients: 2 while receiving placebo (osteoarthritis and an asthma exacerbation), 2 while receiving 5 mg of tiotropium (pneumonia/pleurisy, treatment discontinued, and gastritis), and 1 while receiving 10 µg of tiotropium (angioedema)</li> </ul> <p><b>Fazit der Autoren:</b> The addition of once-daily tiotropium to asthma treatment, including a high-dose inhaled corticosteroid plus a long-acting β<sub>2</sub>-agonist, significantly improves lung function over 24 hours in patients with inadequately controlled, severe, persistent asthma.</p>
<p><b>Peters, 2010 [13].</b> Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht dargestellt aufgrund Studiendesign und Dosierung</li> </ul>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.04.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
2	asthma*:ti (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#1 or #2 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.04.2015

#	Suchfrage
1	"asthma/therapy"[MeSH Major Topic]
2	asthma*[Title]
3	((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
8	(#6) OR #7
9	(#8) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/30"[PDAT])

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.04.2015

#	Suchfrage
1	asthma[MeSH Major Topic]
2	asthma*[Title]
3	(#1) OR #2
4	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR

	Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/30"[PDAT])

## Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. CADTH Rapid Response Reports 2015;
2. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43 (2): 343-73.
3. **Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sanchez C, Perpina Tordera M, Picado Valles C, Martinez Moragon E, Perez de Llano L, Soto Campos JG, Urrutia Landa I, Garcia Hernandez G.** Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. Arch Bronconeumol 2015;
4. **Dennis RJ, Solarte I, Rodrigo G.** Asthma in adults. BMJ Clin Evid 2011;
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab. Berlin (Ger): G-BA 2011; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1231/2010-11-11\\_AM.RL4\\_Omalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1231/2010-11-11_AM.RL4_Omalizumab_BAnz.pdf), Zugriff am 09.04.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung von Anlage 9 und 10 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen - Teil 1 Asthma bronchiale) vom 21. Juli 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1367/2011-07-21\\_DMP\\_Asthma%20bronchiale\\_Anlagen%209\\_10.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1367/2011-07-21_DMP_Asthma%20bronchiale_Anlagen%209_10.pdf), Zugriff am 09.04.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Montelukast vom 19. Januar 2012. Berlin (Ger): G-BA 2012; [online]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1440/2012-01-19\\_AM-RL-IV\\_Montelukast\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1440/2012-01-19_AM-RL-IV_Montelukast_BAnz.pdf), Zugriff am 09.04.2015.
8. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention (2015 update). Vancouver (USA): GINA 2015; [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf), Zugriff am 04.05.2015.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale (V12-03). Köln (Ger): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte - Nr. 196). [https://www.iqwig.de/download/V12-03\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-03_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf), Zugriff am 09.04.2015.
10. **Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, Engel M, van Noord JA.** Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (2): 308-14.

11. **Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED.** Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367 (13): 1198-207.
12. **Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters E, Hayden N, Nair P.** Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (1): CD003559.
13. **Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T, Denlinger L, Engle LL, DiMango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kazani SD, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Lugogo N, Martin RJ, Meyers DA, Ramsdell J, Sorkness CA, Sutherland ER, Szefler SJ, Wasserman SI, Walter MJ, Wechsler ME, Chinchilli VM, Bleecker ER.** Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363 (18): 1715-26.
14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma (SIGN 141). Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>, Zugriff am 08.04.2015.
15. **Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, Johns K, Malkiewicz J, Manney S, Moyer L, Myers C, Myers N, O'Brien M, Rethwill M, Schaefer K, Uden D, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).** Diagnosis and management of asthma (10th edition). Bloomington (USA): ICSI 2012; <https://www.icsi.org/asset/rsjvnd/Asthma.pdf>, Zugriff am 08.04.2015.