

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 – Reslizumab

Vom 6. Juli 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Reslizumab (Cinqaero®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	15
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4 Therapiekosten	16
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23

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 Reslizumab ist der 15. Januar 2017. 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 13. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA (<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 Reslizumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Reslizumab 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 Reslizumab (Cinqaero®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

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 Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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: z. B. Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason und Ipratropiumbromid / Fenoterol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab und Mepolizumab

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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; 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.)
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

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

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Reslizumab in den Stufen 4 und 5 entsprechend GINA-Leitlinie² abgebildet sind.

Ab Stufe 4 wird eine Kombination von mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirkenden Beta-2-Mimetika (LABA) empfohlen. Da Reslizumab nur für Patienten indiziert ist, die trotz hochdosierter ICS und einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie ein unkontrolliertes schweres Asthma vorweisen, ist für diese Patienten eine mitteldosierte Behandlungsoption nicht zweckmäßig. Für diese Patienten kommt eine Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA 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.

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

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit dem langwirkenden inhalativen 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. Das LAMA Ipratropiumbromid ist nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

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 beachten³.

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 vor allem in der längerfristigen Gabe bekannten ungünstigen 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. Darüber hinaus ist bei der Behandlung des Asthmas mit OCS darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Darüber hinaus empfiehlt die GINA-Leitlinie bei Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma eine Therapieeskalation mittels Anti-Interleukin-5 Behandlung.

Für den Wirkstoff Mepolizumab aus dieser Wirkstoffgruppe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur bei einer speziellen Teilpopulation (Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Mepolizumab wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt. Darüber hinaus stellt das Arzneimittel eine in der Versorgung noch recht neue

² Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2017.

³ Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Behandlungsoption dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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 Reslizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien C38072/3082 (3082) und C38072/3083 (3083) vor. Die Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und untersuchten dabei die zusätzliche Gabe von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Behandlung der Patienten erfolgte jeweils als Infusion aller 4 Wochen und zusätzlich zur bereits bestehenden und seit mindestens 30 Tagen vor Screening stabilen Asthmamedikation (mit oder ohne dauerhafter OCS-Therapie in einer täglichen Dosierung ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent). Eine Anpassung im Studienverlauf der bestehenden Medikation und dessen Dosierung war in den Studienprotollen nicht vorgesehen (Abweichungen hinsichtlich der OCS-Therapie siehe Ausführungen unten).

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit bestätigter Asthmadignose, die eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/ μ l vor Studienbeginn aufwiesen. Die Patienten sollten dabei trotz bereits bestehender Therapie, welche ICS enthielt, ein unkontrolliertes Asthma mit einem ACQ⁴-Score von mindestens 1,5 aufweisen und im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten haben, die eine Behandlung mit OCS erforderte.

Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer neben der Studienmedikation ihre bereits bestehende Asthmathherapie. Notfallmedikation stand den Patienten wenn nötig zur Verfügung. Darüber hinausgehende Asthma-Medikation wie Cromoglycinsäure, Leukotrienzerezeptorantagonisten, OCS oder Tiotropium war laut Protokoll nur erlaubt, wenn diese seit mindestens 30 Tagen vor Screening in der stabilen Asthmamedikation enthalten waren. Omalizumab war in den Studien weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieoption

⁴ ACQ: Asthma Control Questionnaire, ein Score über 1,5 deutet auf eine unzureichende Asthmakontrolle hin.

erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen⁵ und stand als mögliche Therapieoption nicht zur Verfügung.

Da die Zulassung von Reslizumab erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma umfasst, welche trotz hoher Dosen an ICS und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, jedoch in den Studien auch Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden, die auch bereits mit mittleren Dosen an ICS als Vortherapie bzw. auch keine LABA als weiteren Controller erhielten, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die relevante Teilpopulation dar (insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation).

Die Patienten wiesen bei Studieneinschluss ein schweres eosinophiles Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie vor, welches trotz bereits bestehender Therapie aus bereits hohen ICS-Dosen⁶ und LABA weiterhin unkontrolliert blieb. Die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen hatten in der Studie 3082 einen mittleren ACQ-Score⁴ von 3,0 und in der Studie 3083 von 2,6 mit einer mittleren Anzahl von Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten von 2,2 in der Studie 3082 bzw. 2,3 in der Studie 3083. Dabei erhielten zu Studienbeginn 57 Patienten (etwa 20 % der Patienten aus beiden Studien⁷) eine dauerhafte OCS-Therapie.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit Tiotropium empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.

Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Omalizumab für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS), jedoch stand Omalizumab in den Studien 3082 und 3083 nicht als Therapieoption zur Verfügung. So war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn sowie während der Studien nicht erlaubt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten vor, die zeigen, dass in der Studie 3082 im Reslizumab-Arm 63 % und im Kontrollarm 55 % der Patienten einen erhöhten IgE-Titer aufwiesen und damit entsprechend der Zulassung von Omalizumab grundsätzlich für eine Omalizumab-Gabe geeignet wären. Laut Unternehmer liegen diese Daten jedoch nicht für die Studie 3083 vor. Neben den IgE-Titern gelten für Omalizumab jedoch noch weitere Zulassungsvoraussetzungen: Es muss sich um Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma handeln, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen. Da diese Informationen ebenfalls nicht vorliegen, bleibt unklar, ob und inwieweit

⁵ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

⁶ entsprechend GINA-Leitlinie sowie den entsprechenden Fachinformationen.

⁷ Patienten mit einer dauerhaften OCS-Therapie zu Studienbeginn: 16 % vs. 34 % bzw. 17 % vs. 12 % (Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083).

die Patienten mit erhöhten IgE-Titer diese Voraussetzungen erfüllt hätten. Zudem gehen die Stellungnehmer davon aus, dass sich die beiden Krankheitsbilder nur wenig überlappen. Insgesamt ist unklar, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieoption auch unter Berücksichtigung des Therapiehinweises³ infrage gekommen wäre, jedoch wäre es entsprechend der Empfehlungen der GINA-Leitlinie sowie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig gewesen, den Patienten Omalizumab als Therapieoption für Patienten mit eosinophilem und gleichzeitig IgE-vermitteltem Asthma der Studie zur Verfügung zu stellen.

Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen.

Wie bereits ausgeführt erhielten zu Studienbeginn etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083), wobei die Dauer der Behandlung in den Studien 3082 bzw. 3083 im Median 84,0 vs. 282,0 Tage bzw. 252,5 vs. 193,0 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm betrug.

Vor Studieneinschluss erhielten somit etwa 80 % der Patienten keine dauerhafte OCS-Therapie. Im Laufe der Studien wurde bei 108 Patienten eine OCS-Therapie initiiert (ca. 38 % der Patienten in beiden Studien: 41 % vs. 38 % bzw. 31 % vs. 41 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Bei diesen Patienten, bei denen eine OCS-Therapie initiiert wurde, betrug die Dauer der OCS-Behandlung im Median 11 Tage (10 vs. 12 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in beiden Studien).

Insgesamt zeigen die Daten, dass bei insgesamt 134 Patienten (ca. 47 % der Patienten in beiden Studien, 42 % im Reslizumab-Arm vs. 52 % im Kontrollarm) entweder eine Erhöhung der bereits bestehenden OCS-Therapie bzw. eine Initiierung einer OCS-Therapie in den Studien erfolgte.

Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten.

Zusammengenommen kann aus diesem Grund nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in der Studie die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Da jedoch ein relevanter Anteil der Patienten in den Studien 3082 und 3083 vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren, und bei diesen Patienten auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst wurde, werden im Folgenden basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

Basierend auf den vorgelegten Daten der Studien 3082 und 3083 wird davon ausgegangen, dass bei mindestens der Hälfte der Patienten, die vor Studienbeginn nicht regelmäßig mit OCS behandelt wurden, aber bei denen im Laufe der Studien eine OCS-Therapie initiiert wurde, diese Behandlung aufgrund akuter Exazerbationen erhielten. Für diese Patienten war eine darüber hinaus gehende Therapieeskalation mit OCS, also eine Initiierung einer kurzfristigen OCS-Gabe zur präventiven Vermeidung von Exazerbationen, oder eine zusätzliche Gabe von Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab in beiden Studienprotokollen nicht vorgesehen. Diese Patienten wiesen jedoch auch zu Studienbeginn ein unkontrolliertes Asthma auf und es wäre notwendig gewesen, im Studienprotokoll die Möglichkeit der Initiierung einer kurzfristigen OCS-Gabe zur präventiven Vermeidung von Exazerbationen – sofern geeignet – im Laufe der Studien für die Patienten, die ein unkontrolliertes Asthma aufwiesen aber vor Studienbeginn nicht regelmäßig mit OCS behandelt wurden, anzubieten.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich dieser fehlenden Therapieeskalationsmöglichkeiten wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, als nicht hinreichend angesehen. Dies beinhaltet die fehlende Möglichkeit der Eskalation mittels OCS, einer Therapieinitiierung mit Tiotropium und mit Omalizumab.

Damit sind die vorgelegten Daten der Studien 3082 und 3083 für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation a) für eine Ableitung eines Zusatznutzens von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und können für diese Patienten nicht herangezogen werden.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studien 3082 und 3083 vor.

Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Zu Studienbeginn erhielten in den Studien 3082 und 3083 insgesamt etwa 20 % der Patienten sowohl im Kontrollarm als auch im Reslizumab-Arm bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS. Die vorgelegten Daten zeigen, dass bei ca. 46 % dieser Patienten die bereits bestehende OCS-Therapie im Studienverlauf weiter erhöht wurde, wobei diese Erhöhungen deutlich häufiger im Kontrollarm vorgenommen wurden (39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 % der Patienten die bereits zu Studienbeginn eine OCS-Therapie erhielten, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine OCS-Therapie als Eskalation während der Studie initiiert wurde.

Der G-BA sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie zumindest in dieser Patientengruppe mit schwerem unkontrollierten eosinophilem Asthma, die bereits vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen war, als ausreichend adäquat umgesetzt an. Aus den vorgelegten Daten geht hervor, dass bei diesen Patienten die bereits bestehenden OCS-Dosen im Studienverlauf angepasst und erhöht wurden. Wie bereits ausgeführt, bestand jedoch in den Studien nicht die Möglichkeit einer Therapieinitiierung mit Tiotropium, aber auch eine Omalizumab-Therapie war ausgeschlossen.

Zusammengenommen kann auch für diese Patientenpopulation nicht ausgeschlossen werden, dass eine über die in der Studie vorgesehenen und erlaubten Therapiemöglichkeiten hinausgehende Therapieeskalation mit OCS, aber insbesondere auch Tiotropium bzw. ggf. auch mit Omalizumab nötig gewesen wäre, um eine adäquate Behandlung der Patienten gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Therapieoption OCS für diese Patienten weitgehend ausgeschöpft war und somit trotz der beschriebenen Unsicherheiten die beiden Studien 3082 und 3083 für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ herangezogen werden kann. Ergänzend werden die Ergebnisse der gesamten

Studienpopulation⁸ dargestellt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist mit großen Unsicherheiten in Bezug auf die vorliegend betrachtete Patientenpopulation behaftet.

Zu den Ergebnissen für die relevante Studienpopulation⁸ der Studien 3082 und 3083:

Mortalität – Gesamtmortalität

In den beiden Studien traten jeweils in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Klinische Asthmaexazerbationen (CAE)

Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ wurde operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme oder Hospitalisierung, dabei wurden zum einen die Anzahl der Exazerbationen und die mittlere Rate der Exazerbationen ermittelt. Es traten dabei für die relevante Studienpopulation im Reslizumab-Arm in beiden Studien weniger Exazerbationen auf, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich vgl. mit dem Kontrollarm (24 % vs. 34 % der Patienten in der Studie 3082, 17 % vs. 23 % der Patienten in der Studie 3083). Die mittlere Rate der Exazerbationen⁹ betrug 0,30 vs. 0,53 in der Studie 3082 und 0,24 vs. 0,38 in der Studie 3083 (jeweils Reslizumab- vs. Kontrollarm). In den Einzelstudien sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigt sich in der Metaanalyse, dass die mittlere Exazerbationsrate durch die zusätzliche Gabe von Reslizumab statistisch signifikant reduziert werden konnte (rate ratio 0,58, 95 %-KI [0,35; 0,97], p = 0,038).

Da jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten in der Studie eine Therapie ihres unkontrollierten Asthmas gemäß den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhielten, sich jedoch die Behandlung direkt auf die Ergebnisse des Endpunktes „klinische Asthmaexazerbationen“ auswirkt, kann dieser Endpunkt nicht valide im Sinn eines Zusatznutzens interpretiert werden.

Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studien

Wie bereits ausgeführt erhielten zu Studienbeginn etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Aus Sicht des G-BA und unterstützt durch die klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS, im Sinne einer Verringerung der Dosis sowie einer Verkürzung oder Vermeidung einer OCS-Therapie, ein relevantes Ziel der Therapie des schweren Asthmas. Da die Anzahl an Patienten, die eine Dosiserhöhung von OCS benötigten, in den Reslizumab-Armen deutlich niedriger war als im Kontrollarmen der Studien 3082 und 3083, und damit durch Reslizumab potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen der OCS vermieden bzw. reduziert werden können, kann ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt werden.

⁸ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.

⁹ Die adjustierte Raten und Rate Ratios wurden durch ein Negativ-Binominal-Regression bestimmt, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.

Auch wenn der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, stützt dessen Ergebnis den Vorteil von Reslizumab hinsichtlich der Erhöhung der OCS-Dosen bei Patienten, die bereits vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren. Basierend auf diesen Daten lässt sich ein geringer Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Asthma Control Questionnaire (ACQ) und Asthma Symptom Utility Index (ASUI)

Die Morbidität wurde außerdem anhand der Fragebögen ACQ und ASUI erhoben. Der ACQ bildet die Asthmakontrolle ab, wobei in der reduzierten Version ACQ-5 die beiden Fragen bzgl. des FEV1 sowie der Nutzung von Notfallmedikation nicht enthalten sind. Der ASUI erhebt die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen.

Beide Endpunkte wurden „zum individuellen Studienende¹⁰“ und „über 52 Wochen¹¹“ analysiert, jedoch können die Ergebnisse nicht valide interpretiert werden. Dies resultiert aus dem Vorgehen in den Studien bei der Erhebung der Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte mittels „Asthma Control Questionnaire (ACQ)“, „Asthma Symptom Utility Index (ASUI)“ und „Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)“. In die Auswertung dieser wurden Patienten explizit ausgeschlossen, wenn diese innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung dieser Endpunkte eine zusätzliche Gabe von LABA, LAMA oder OCS erhielten, sofern diese nicht bereits zu Studienbeginn genommen wurden. Damit flossen in die Auswertungen nur Patienten ein, die keine Anpassung ihrer Therapie erhalten haben. Daten für die anderen Patienten liegen nicht vor.

Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der stetigen Daten für die Endpunkt ASUI und ACQ-5 für die Teilpopulationen der „Patienten mit OCS zu Studieneinschluss“ je nach Auswertungsart (Analyse zum individuellen Studienende oder Analyse über 52 Wochen) sehr unterschiedliche Ergebnisse¹² und weisen auf eine fehlende Robustheit der Ergebnisse in dieser Teilpopulation hin. Aus den vorgelegten Unterlagen ist nicht zu entnehmen, ob auch für die sehr kleine Patientenpopulation mit „OCS zu Studieneinschluss“ die präspezifizierten Modelle ggf. mit Verzicht auf einzelne Kovariablen angewendet wurde und ob diese Modelle zu validen Ergebnissen geführt haben. Die Auswertungen der stetigen Daten für die Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss sind aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar.

Insgesamt ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte „Asthma Control Questionnaire (ACQ)“ und „Asthma Symptom Utility Index (ASUI)“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens AQLQ erhoben, welcher vier Domänen erfasst: Symptome, Einschränkung der Aktivität, emotionale Funktion und Umweltreize. Die Beurteilung der Beeinträchtigung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala, wobei der Gesamtscore der Mittelwert aus allen 32 Antworten des Fragebogens ist. Der Endpunkt wurde anhand einer

¹⁰ Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem präspezifizierten ANCOVA-Modell (ANCOVA: Analysis of Covariance) mit den fixen Effekten „Behandlung“, „OCS-Anwendung zu Studienbeginn“ und „geographischer Region“ sowie der Kovariable „Wert zu Studienbeginn“. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung.

¹¹ Präspezifizierte MMRM-Auswertung (MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen) mit den fixen Effekten für „Behandlung“, „OCS-Anwendung zu Studienbeginn“, „geographischer Region“, „Visite“, „Interaktion von Behandlung und Visite“ sowie den Kovariaten „Wert zu Studienbeginn“ und „Patient als zufälliger Effekt“.

¹² Ergebnisse siehe Tabelle 4 des IQWiG-Addendums A17-22 vom 8. Juni 2017.

Responderanalyse erhoben, welche Patienten mit einer Verbesserung um 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende¹⁰ erfasste.

Wie bereits bei den Endpunkten „ACQ“ und „ASUI“ beschrieben, können die Ergebnisse nicht valide interpretiert werden und es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE¹³

Nach 52 Wochen traten in der relevanten Teilpopulation der Studie 3082 bei 6 % der Patienten im Reslizumab-Arm und bei 16 % der Patienten im Kontrollarm ein schwerwiegendes UE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Studie 3083 traten in beiden Armen bei 10 % der Patienten ein SUE auf. Auch für die Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UE¹³

Insgesamt brachen in der relevanten Teilpopulation zwischen 3 - 5% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studien aufgrund eines UE die Studie ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig in der Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn, und damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Unbenommen dessen, dass aufgrund der Vorgaben im Studienprotokoll auch für Patienten, mit schwerem unkontrollierten eosinophilem Asthma, die bereits zu Studienbeginn regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt wurden, nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass zumindest bei diesen Patienten hinsichtlich der Gabe von OCS eine ausreichend adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Insgesamt kann aber auch für diese Patientenpopulation nicht ausgeschlossen werden, dass Therapiemöglichkeiten mit Tiotropium bzw. ggf. auch mit Omalizumab nötig gewesen wären, um eine adäquate Behandlung der Patienten zu ermöglichen und es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der korrekten Umsetzung zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusammengenommen verbleiben aufgrund der genannten Unsicherheiten bzgl. einer adäquaten Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie große Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Studien 3082 und 3083 und die Aussagewahrscheinlichkeit wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

¹³ Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers enthält dieser Endpunkt keine Asthmaverschlechterung.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, werden grundsätzlich die Studien 3082 und 3083 herangezogen.

Für die Patientenpopulation b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) 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.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab 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.

Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede 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 Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Reslizumab 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 Reslizumab als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, legte der pharmazeutische Unternehmer die zwei Studien 3082 und 3083 vor. Um Patienten mit einem schweren Asthma zu behandeln stellt insbesondere Tiotropium eine bedeutende therapeutische Option dar. Für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma steht Omalizumab zur Verfügung. Eine weitere Therapiemöglichkeit für einen Teil der Patienten ist die Behandlung mit OCS. Die Übertragbarkeit der vorgelegten Evidenz 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 in den Studien als Therapieoption nicht regelhaft 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 eosinophilem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Reslizumab zu befristen. Da bei der Patientenpopulation a) „Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, aus den beschriebenen Gründen die vorgelegten Studien 3082 und 3083 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnten, ermöglicht die Befristung dem Unternehmer damit eine neue Studie vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Reslizumab bei Patienten unter Berücksichtigung aller Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichend untersucht wird. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Reslizumab 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 Reslizumab 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 Reslizumab 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. Insgesamt ist die Herleitung der Zahlen plausibel, dennoch sind diese Zahlen aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit des Anteils an Patienten mit schwerem Asthma auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten behaftet.

Die hergeleiteten Patientenzahlen weichen darüber hinaus von denen im Beschluss von Mepolizumab vom 21. Juli 2016 deutlich ab. Diese Diskrepanz kann nicht abschließend geklärt werden, es wird jedoch vermutet, dass die Herleitung der Zahlen anhand von unterschiedlichen Quellen, einer konservativeren Schätzung des Anteils an Patienten mit schwerem Asthma, einer unterschiedlichen Operationalisierung der Berechnung des Anteils an Patienten mit unkontrolliertem Asthma und erhöhten Eosinophilenwerten (bei Mepolizumab wurde dies gemeinsam betrachtet) sowie die etwas andere Definition der Zielpopulationen zurückzuführen ist. Dabei sind für Reslizumab zum einen die Einschränkung der Zulassung auf hochdosierte inhalative Corticosteroide und zum anderen die unterschiedlichen Schwellenwerte der Eosinophilenzahl in den zugrunde liegenden Studien zu nennen (≥ 400 Eosinophile je μl Blut und $\geq 3\%$ Eosinophile im Sputum bei Reslizumab vs. ≥ 150 Eosinophile je μl Blut zu Behandlungsbeginn oder ≥ 300 Eosinophile je μl Blut innerhalb der letzten 12 Monate bei Mepolizumab). Damit erscheinen die im Vergleich zum Mepolizumab-Beschluss geringeren Patientenzahlen plausibel.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2017).

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 Reslizumab einmal alle vier Wochen intravenös appliziert.

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-Leitlinie² 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	1x alle 4 Wochen	13	1	13
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, 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 (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				

¹⁴ Entsprechend einer Wirkstärke von 5 mg und einer niedrigen Erhaltungsdosis (laut Fachinformation) von 5 – 15 mg täglich.

<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, 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 (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ¹⁵	1 Injektion alle 2 oder 4 Wochen	13 - 26	1	13 - 26

Verbrauch:

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

Laut Fachinformation soll Reslizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Bei einer empfohlenen Gabe von 3 mg/kg ergibt sich demnach ein Verbrauch von 228,9 mg Reslizumab pro Behandlungstag.

Für das inhalative Corticosteroid Budesonid wird bei schwerem Asthma eine mittlere Erhaltungsdosis von 800 täglich empfohlen. Die ggf. mögliche Maximaldosis von Budesonid von 1600 bzw. 2000 µg (als kurzzeitige Gabe) fließt nicht in die Kosten ein.

¹⁵ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird für Patienten mit persistierendem, mittelschwerem bis schwerem Asthma eine tägliche Erhaltungsdosis von 24 µg bis zu 48 µg empfohlen. Der Verbrauch wird aus dem Grund als Spanne angegeben. Gemäß Fachinformation können - falls notwendig - zusätzlich zur Erhaltungsdosis zusätzliche Inhalationen zur Erleichterung der Symptome angewendet werden, sodass die maximale Tagesdosis ggf. auf 6 Inhalationen erhöht werden kann. Diese mögliche Maximaldosis fließt nicht in die Kosten ein.

Für die Fixkombination Fluticason/Vilanterol wird in der Fachinformation entweder eine Erhaltungsdosis von 92/22 µg pro Tag, und insofern das Asthma mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden kann, wird die höhere Dosis von 184/22 µg empfohlen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die höhere Dosis indiziert ist.

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 ¹⁶ (Einzeldosen ¹⁷)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	100 mg	1	228,9 mg	39
ICS + LABA				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	200	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	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

¹⁶ Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung.

¹⁷ Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe (Druckgasinhalator), Fertigspritzen bzw. Infusionslösungen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹⁶ (Einzeldosen ¹⁷)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	200	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	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 ¹⁵	75 mg 150 mg	1 10	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
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Reslizumab	639,86 €	603,27€ [1,77€ ¹⁸ ; 34,82 € ¹⁹]
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide²⁰ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	48,02 €	43,32 € [1,77 € ¹⁸ ; 2,93 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika²⁰ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹⁸ ; 5,75 € ¹⁹]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen²¹ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 € ¹⁸ ; 10,37 € ¹⁹]
<i>Orale Corticosteroide²² (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,43 € ¹⁹]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,33 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹⁸ ; 9,15 € ¹⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide²⁰ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	48,02 €	43,32 € [1,77 € ¹⁸ ; 2,93 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika²⁰ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹⁸ ; 5,75 € ¹⁹]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen²¹ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 € ¹⁸ ; 10,37 € ¹⁹]
<i>Orale Corticosteroide²² (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,43 € ¹⁹]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,33 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹⁸ ; 9,15 € ¹⁹]

¹⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

²⁰ Festbetrag Stufe II.

²¹ Festbetrag Stufe III.

²² Festbetrag Stufe I.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>		
Omalizumab ¹⁵	263,67 € (75 mg, 1 FS ²³) 4.840,00 € (150 mg, 10 FS ²³)	247,91 € [1,77 € ⁸ ; 13,99 € ⁹] 4.565,09 € [1,77 € ⁸ ; 273,14 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

²³ Fertigspritzen.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 13. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Reslizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2017 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 Reslizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2017 statt.

Mit Schreiben vom 22. Mai 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Juni 2017 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 20. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	16. Mai 2017	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be-wertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Mai 2017 13. Juni 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfah-rens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der An-lage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken