

# 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 – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren)**

Vom 22. März 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>14</b>

## 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 folgenden 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

Der Wirkstoff Mepolizumab wurde am 1. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. August 2018 hat Mepolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. September 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Mepolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 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 erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma:

Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

### **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 dagegensprechen.

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:**

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

Generell zugelassen zur Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen von 6-17 Jahren sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Bambuterol und Clenbuterol
  - Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
  - Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
  - Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison
  - Kombinationspräparate: Salmeterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol/ Ambroxol
  - Weitere: Theophyllin, Omalizumab
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL) in der Indikation schweres Asthma vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

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

Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Mepolizumab trotz des Einsatzes der Therapieoptionen der Stufe 5 der NVL Asthma 2018 nicht ausreichend kontrolliert sind. Es wird auch davon ausgegangen, dass die Therapie mit Mepolizumab nur zusätzlich zu inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren indiziert ist.

Eine Eskalationsmöglichkeit für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwerem eosinophilem Asthma, die trotz des Einsatzes der Therapieoptionen der Stufe 5 der NVL Asthma 2018 nicht ausreichend kontrolliert sind, stellt Omalizumab dar.

Entsprechend wird für die Umsetzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erwartet, dass im Vergleichsarm die Behandlungsoption mit Omalizumab eingesetzt wird, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab „nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).“ Omalizumab wird bei Kindern (zwischen 6 und 11 Jahren) und Jugendlichen (ab 12 Jahren) „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 unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie

mit hoch dosierten inhalativen Corticosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten“. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren sollte die Behandlung darüber hinaus nur in Betracht gezogen werden, wenn diese auch eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben (Fachinformation Xolair®, Januar 2019).

Die Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) stellt für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen eine nachrangige Therapiealternative dar. In begründeten Fällen ist die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich möglich. Dabei sollten diese nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dennoch können Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als Begleitmedikation Theophyllin erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden.

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. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind grundsätzlich zu beachten.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für Patienten im Alter von  $\geq 6$  bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde ursprünglich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der mitteldosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS<sup>a</sup> oder
- ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS<sup>a,b</sup>

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

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

Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der aktualisierten Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma (September 2018) ist die Gabe von OCS als Erhaltungstherapie nicht mehr als regelhaft zweckmäßige Eskalationsoption für Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma anzusehen, sondern als nachrangige Alternative in begründeten Fällen. Auch in der

ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Eskalationsoption mit OCS als Erhaltungstherapie bereits als nicht zu präferierende Option benannt.

Darüber hinaus wird unter Berücksichtigung des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma 2018 davon ausgegangen, dass Patienten im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit refraktärem (schwerem eosinophilem) Asthma trotz des Einsatzes der Therapieoptionen der Stufe 5 der NVL Asthma 2018 nicht ausreichend kontrolliert sind und entsprechend bereits eine Behandlung mit hochdosiertem ICS erhalten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher im Dezember 2018 wie folgt geändert: „Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.“

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt im vorliegenden Verfahren die vergleichenden Studien MENSA, MUSCA und SIRIUS sowie die einarmigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor.

#### Beschreibung der Studien

Die Studie MENSA ist eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie mit einer 32-wöchigen Behandlungsdauer. Insgesamt erhielten 385 Patienten ab 12 Jahren (davon 16 Jugendliche) mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma die zulassungskonforme Dosierung von Mepolizumab (100 mg s.c.) oder Placebo. In der randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie MUSCA wurde 556 Patienten ab 12 Jahren (davon 9 Jugendliche) mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma über 24 Wochen mit Mepolizumab (100 mg s.c.) oder Placebo behandelt. In beiden Studien wiesen die Patienten bei Einschluss in die Studie eine regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und (mindestens) einer weiteren Kontrollmedikation auf und hatten in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens 2 Exazerbationen, die eine zusätzliche Medikation mit systemischen Corticosteroiden erforderten. Die Studie MENSA wurde im Zeitraum Oktober 2012 und Januar 2014 in 16 Ländern weltweit durchgeführt, die Studie MUSCA in 19 Ländern im Zeitraum Dezember 2014 und Juni 2016.

In die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Phase III-Studie SIRIUS wurden 135 Patienten ab 12 Jahren (davon 2 Jugendliche) mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen, die bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit oralen (systemischen) Corticosteroiden (OCS) zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation erhielten. Während der 24-wöchigen Behandlungsdauer wurde die zusätzliche Gabe von Mepolizumab (100 mg s.c.) im Vergleich zu einer zusätzlichen Placebo-Gabe primär auf eine mögliche OCS-Dosisreduktion hin untersucht. Die Studie wurde in 10 Ländern (vorwiegend Europa und Nordamerika) im Zeitraum Oktober 2012 und Dezember 2013 durchgeführt.

Die 1-armige, offene Studie COSMOS ist eine gemeinsame Follow-up-Studie der beiden Studien MENSA und SIRIUS. Eingeschlossen wurden 651 Patienten, die innerhalb der Studien MENSA und SIRIUS keine klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands aufwiesen und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation hatten. Die Behandlung mit Mepolizumab erfolgte über 48 Wochen. Die Studie COSMEX ist eine Follow-up-Studie der Studie COSMOS, in die 339 Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma eingeschlossen wurden, die einen klinischen Nutzen nach vorheriger Mepolizumab-Behandlung aufwiesen. Die Behandlungsdauer mit Mepolizumab betrug 172 Wochen. Die

Studie COSMOS wurde im Zeitraum Mai 2013 und März 2015 in 19 Ländern durchgeführt, die Studie COSMEX im Zeitraum Mai 2014 und Oktober 2017 in 18 Ländern weltweit.

In der 1-armigen, offenen Studie OSMO wurden 145 Patienten ab 12 Jahren (davon 2 Jugendliche) mit schwerem eosinophilem Asthma über einen Zeitraum von 32 Wochen mit Mepolizumab behandelt. Voraussetzung für die Studienteilnahme war, dass die Patienten vor Studieneinschluss unter Behandlung mit Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren. Zu Beginn der Studie wurde Omalizumab abgesetzt. Die Studie wurde in Europa, den USA und Argentinien im Zeitraum März 2016 und Mai 2017 durchgeführt.

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine 1-armige, offene Phase II-Studie mit Mepolizumab, in die ausschließlich Kinder in einem Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma eingeschlossen wurden, deren Asthmatherapie bereits bei Studieneinschluss aus einer regelmäßigen Behandlung mit mittel oder hoch dosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation bestand. Zusätzliches Einschlusskriterium waren mehr als 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, die einer Behandlung mit systemischen Corticosteroiden bedurften. Die Studie besteht aus zwei Teilen. In Teil A wurden 36 Kinder eingeschlossen und über 12 Wochen mit Mepolizumab behandelt, primäres Ziel war die Erhebung von Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. In Teil B (optionale Extensionsphase) wurden 30 Kinder (davon 16 Kinder mit zulassungskonformer Dossierung von 40 mg Mepolizumab) eingeschlossen, die Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Primäres Ziel war die Erfassung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. Die Studie fand im Zeitraum August 2015 und Dezember 2016 (Teil A) bzw. Januar 2016 und Januar 2018 (Teil B) in Japan, Polen, UK und der USA statt.

### **Eignung der Studien für die Nutzenbewertung**

Insgesamt sind nur sehr wenige Jugendliche und keine Kinder in den vorgelegten vergleichenden Studien (MENSA, MUSCA und SIRIUS) untersucht worden. Analog zum Zulassungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus den oben genannten Studien vor, um nachzuweisen, dass die Ergebnisse von Erwachsenen aus den direkt vergleichenden Studien im Sinne eines Evidenztransfers auf Jugendliche und Kinder übertragen werden können. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse (z.B. Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn) erfolgte dabei rein deskriptiv pro Studienarm und Studie für Erwachsene, Jugendliche und Kinder.

Vor dem Hintergrund der vulnerablen pädiatrischen<sup>2</sup> Patientenpopulation und der Seltenheit des schweren refraktären eosinophilen Asthmas bei Kindern und Jugendlichen hat sich der G-BA mit der Fragestellung befasst, ob eine Übertragung der Evidenz für die Nutzenbewertung sachgerecht ist.

Für einen Evidenztransfer auf die pädiatrische Patientenpopulation wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche liefern.

Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es daher erforderlich, im Kontrollarm einer vergleichenden Studie neben der Fortführung einer Therapie entsprechend der Stufe 5 der NVL Asthma 2018 zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab für geeignete Patienten anzubieten.

In den Studien MENSA, MUSCA und SIRIUS sollten die Patienten ihre zu Studienbeginn bestehenden Erhaltungstherapien jedoch bis zum Studienende fortsetzen. Eine Erhaltungstherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) war in der SIRIUS-Studie Voraussetzung für den Einschluss, in den Studien MENSA und MUSCA wurden Patienten mit und ohne OCS-Erhaltungstherapie eingeschlossen. Darüber hinausgehende Asthma-Medikation (Theophyllin, Leukotrienrezeptorantagonisten, Tiotropium) war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Omalizumab war weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt.

---

<sup>2</sup> Von der pädiatrischen Patientenpopulation werden Kinder und Jugendliche bis  $< 18$  Jahre als umfasst angesehen

Auch wenn der Anteil von Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma und gleichzeitig auftretendem IgE-vermitteltem Asthma bei erwachsenen Patienten als gering eingeschätzt werden kann, kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den Studien Omalizumab-geeignete Patienten eingeschlossen wurden. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass in den Studien MENSA, SIRIUS und MUSCA 12% (45/369), 32% (43/133) bzw. 16% (86/542) der Erwachsenen und 6% (1/16), 100% (2/2) bzw. 0% (0/9) der Jugendlichen mit Omalizumab vorbehandelt wurden. Die Behandlung mit Omalizumab in der Krankheitsgeschichte einiger Patienten lässt jedoch nicht den Rückschluss zu, dass diese Patienten bzw. weitere Patienten der Studien für eine Eskalation mit Omalizumab im Vergleichsarm nicht mehr infrage gekommen wären. Folglich ist unsicher, ob die Patienten im Vergleichsarm der Studien im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als austherapiert angesehen werden können.

Darüber hinaus bleibt insgesamt unklar, inwieweit die Population der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma mit der pädiatrischen Population vergleichbar ist. Bei erwachsenen Patienten liegt mehrheitlich ein eosinophiles nicht-allergisches Asthma vor, wohingegen bei Kindern das allergische, IgE-vermittelte Asthma überwiegt, welches in Zusammenhang mit einer Erhöhung der Eosinophilen auftreten kann. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die potenziell für eine Eskalation mit Omalizumab infrage kommen, bei Kindern und Jugendlichen höher ist als bei Erwachsenen. Eine Übertragung der Ergebnisse von erwachsenen Patienten auf pädiatrische Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist aufgrund der Abweichung in der Pathogenese und der daraus resultierenden Eignung für die zweckmäßige Eskalationsoption Omalizumab mit großen Unsicherheiten behaftet.

In der Studie SIRIUS wurden darüber hinaus ausschließlich Patienten untersucht, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden. In den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien liegen jedoch nur Daten von 2 Jugendlichen und 1 Kind mit regelmäßiger OCS-Gabe vor. Eine dauerhafte OCS-Therapie wird für Kinder und Jugendliche darüber hinaus nicht mehr als zweckmäßige Therapieeskalation eingestuft, sondern als nachrangige Therapiealternative genannt, die nur in begründeten Fällen von schwerem Asthma zusätzlich möglich ist. Potenziell schwere Nebenwirkungen einer OCS Therapie sind für Kinder und Jugendliche besonders relevant (z.B. eine Wachstumshemmung). Eine Vergleichbarkeit der erwachsenen Patientenpopulation der SIRIUS-Studie und der zur Verfügung stehenden pädiatrischen Patientenpopulation ist daher auch aufgrund der unterschiedlichen Berücksichtigung einer OCS-Erhaltungstherapie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma unsicher.

Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten ist ein Evidenztransfer der Ergebnisse von Erwachsenen aus den direkt vergleichenden Studien MENSA, SIRIUS und MUSCA auf Jugendliche und Kinder nicht möglich. Die vorgelegten Daten sind daher für die Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma nicht geeignet. Aus diesem Grund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Zusammenfassung der Bewertung**

Der pharmazeutische Unternehmer legt im vorliegenden Verfahren die vergleichenden Studien MENSA, MUSCA und SIRIUS sowie die einarmigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor, um die Ergebnisse von Erwachsenen aus den direkt vergleichenden Studien im Sinne eines Evidenztransfers auf Jugendliche und Kinder übertragen zu können. Es bestehen jedoch große Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten erwachsenen und pädiatrischen Patientenpopulation. Da bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem, eosinophilem Asthma häufiger als bei Erwachsenen ein allergisches, IgE-vermitteltes Asthma zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass Omalizumab als zweckmäßige Therapieeskalation deutlich häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen infrage kommt. Des Weiteren ist



die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Eskalationsoption mit Omalizumab fraglich, da in den vergleichenden Studien MENSA, MUSCA und SIRIUS Omalizumab weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt war. In der Studie SIRIUS wurden darüber hinaus nur Patienten mit einer zusätzlichen OCS-Erhaltungstherapie untersucht; eine dauerhafte OCS-Therapie wird jedoch für Kinder und Jugendliche mit schwerem eosinophilem Asthma nicht mehr als zweckmäßige Therapieeskalation eingestuft.

Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten ist ein Evidenztransfer der Ergebnisse von Erwachsenen aus den direkt vergleichenden Studien MENSA, SIRIUS und MUSCA auf Jugendliche und Kinder nicht möglich. Die vorgelegten Daten sind daher für die Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma nicht geeignet. Aus diesem Grund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma nicht belegt ist.

## **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. Den Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale entnimmt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnissen einer schriftlichen Befragung der Eltern bzw. der Kinder und Jugendlichen aus der 2. Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2), welche nur teilweise validiert und noch nicht veröffentlicht sind. Für die Berechnung des Anteils an Kindern und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma stützt der pharmazeutische Unternehmer sich auf Angaben in der Clinical-Practice-Research-Datalink(CPRD)-Datenbank aus dem Vereinigten Königreich und auf eine Auswertung zur Studie Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes (U-BIOPRED). Die Übertragbarkeit der in den beiden Studien gewonnenen Anteile sowie der Gewichtung zwischen allgemeinärztlicher und fachärztlicher Versorgung auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Je nach Gewichtung könnten sich deutlich weniger oder mehr Kinder und Jugendliche in der Zielpopulation ergeben.

## **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: 19. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf)

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und aufgrund der bekannten Nebenwirkungen einer Erhaltungstherapie mit systemischen Corticosteroiden, kann eine Zusatztherapie mit Mepolizumab bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma für die Kinder und Jugendlichen, die nicht für eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommen, in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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 für Jugendliche ab 12 Jahren in einer empfohlenen Dosis 100 mg alle 4 Wochen subkutan verabreicht, während für Kinder im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren einige einmalige subkutane Gabe von 40 mg Mepolizumab empfohlen wird.

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

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab	1 Injektion 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 Kapsel 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Salmeterol	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				

<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 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Salmeterol	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab <sup>3</sup>	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.

Da Mepolizumab nur in einer Dosierung von 100 mg erhältlich ist, ist der tägliche Verbrauch von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen trotz unterschiedlicher Dosierungsangaben gleich.

Für die inhalativen Corticosteroide wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt. Für den Wirkstoff Budesonid sollten Tagesdosen oberhalb von 400 Mikrogramm bei Kindern bzw. 800 Mikrogramm bei Jugendlichen ab 12 Jahren nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden, so dass für die Kostenberechnung für Kinder und Jugendlichen eine Spanne von 400 – 800 µg dargestellt wird.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird bei Asthma bronchiale für Kinder ab 6 Jahren zweimal täglich eine Dosis von 12 mg empfohlen.

Für die Fixkombination Fluticason/ Salmeterol wird in der Fachinformation entweder eine Erhaltungsdosis von 92/22 µg pro Tag, und insofern das Asthma mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden kann, 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 alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

<sup>3</sup> Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Mepolizumab	≥ 12 bis < 18 Jahre: 100 mg  ≥ 6 bis < 12 Jahre: 40 mg	≥ 12 bis < 18 Jahre: 100 mg  ≥ 6 bis < 12 Jahre: 40 mg	1x 100 mg	13	13x 100 mg
<i>ICS + LABA</i>					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid	200 µg	400 µg – 800 µg	2x 200 µg – 4x 200 µg	365	730x – 1460x 200 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2x 12 µg	365	730x 12 µg
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason/ Salmeterol	50/ 100 µg	100/ 200 µg	2x 50/ 100 µg	365	730x 50/ 100 µg
	50/ 250 µg	100/ 500 µg	2x 50/ 250 µg	365	730x 50/ 250 µg
	50/ 500 µg	100/ 1000 µg	2x 50/ 500 µg	365	730x 50/ 500 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730x 2,5 µg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>ICS + LABA</i>					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid	200 µg	400 µg – 800 µg	2x 200 µg – 4x 200 µg	365	730x – 1460x 200 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2x 12 µg	365	730x 12 µg
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason/ Salmeterol	50/ 100 µg	100/ 200 µg	2x 50/ 100 µg	365	730x 50/ 100 µg
	50/ 250 µg	100/ 500 µg	2x 50/ 250 µg	365	730x 50/ 250 µg
	50/ 500 µg	100/ 1000 µg	2x 50/ 500 µg	365	730x 50/ 500 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730x 2,5 µg
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab	75 mg 150 mg	75 mg – 600 mg	1x 75 mg 4x 150 mg	13 - 26	13x 75 mg – 104x 150 mg

## Kosten:

### Kosten der Arzneimittel:

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 langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS + LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße <sup>4</sup> (Einzeldosen <sup>5</sup> )	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab	3	3.753,46 €	1,77 €	0 €	3.751,69 €
<i>ICS + LABA</i>					
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>6</sup> (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid	600	67,66 €	1,77 €	4,48 €	61,41 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>6</sup> (LABA)</i>					
Formoterol	180	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>7</sup> (hochdosiert)</i>					
Fluticason/ Salmeterol (50/ 100 µg)	180	78,47 €	1,77 €	5,34 €	71,36 €
Fluticason/ Salmeterol (50/ 250 µg)	180	99,97 €	1,77 €	7,04 €	91,16 €
Fluticason/ Salmeterol (50/ 500 µg)	180	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	180	179,26 €	1,77 €	9,32 €	168,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>ICS + LABA</i>					
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>6</sup> (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid	600	67,66 €	1,77 €	4,48 €	61,41 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>6</sup> (LABA)</i>					
Formoterol	180	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €

<sup>4</sup> Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung

<sup>5</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe bzw. Inhalationen (Druckgasinhalator, Pulver zur Inhalation), Fertigspritzen bzw. Injektionslösungen

<sup>6</sup> Festbetrag Stufe II.

<sup>7</sup> Festbetrag Stufe III.

<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>7</sup> (hochdosiert)</i>					
Fluticason/ Salmeterol (50/ 100 µg)	180	78,47 €	1,77 €	5,34 €	71,36 €
Fluticason/ Salmeterol (50/ 250 µg)	180	99,97 €	1,77 €	7,04 €	91,16 €
Fluticason/ Salmeterol (50/ 500 µg)	180	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	180	179,26 €	1,77 €	9,32 €	168,17 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab 75mg	1	268,21 €	1,77 €	14,24 €	252,20 €
Omalizumab 150mg	10	4926,09 €	1,77 €	278,06 €	4646,26 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

### **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 Fachinformation 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 Fachinformation 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 18. August 2017, eingegangen am 18. August 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. November 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Dezember 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 21. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2018 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 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt.

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. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. November 2018 21. November 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken