

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo ¹ in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	16
Tabelle 1-9: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DDD	Defined Daily Dose
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FD	Fluticasone propionate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
IU	International Unit
LABA	Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
NBB	nicht berechenbar
NE	nicht erhoben
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
RR	Relatives Risiko
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie MEA115575
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Ingrid Huber
Position:	Projektkoordinatorin Neue Produkte & Gesundheitsökonomie
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München
Telefon:	+49 (0) 89 36044 8283
Fax:	+49 89 36044 98283
E-Mail:	Ingrid.i.huber@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	Currabinny Carrigaline County Cork Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code - für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mepolizumab
Handelsname:	Nucala®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen humanes Interleukin-5 (IL-5). Es verhindert die Bindung von IL-5 an den IL-5 Rezeptorkomplex auf der Zelloberfläche von eosinophilen Granulozyten. Dadurch wird die IL-5 Signaltransduktion und in der Folge die Überexpression peripherer Blut- und Gewebeeosinophiler verhindert. Eosinophilie gilt als valides Surrogat für den Grad der Asthmainflammation. Hauptsächlich durch IL-5 gesteuert kommt es zur Rekrutierung, Aktivierung, Wachstum, Differenzierung und Überleben von eosinophilen Granulozyten. Die Reduktion der im peripheren Blut befindlichen eosinophilen Granulozyten bzw. die Hemmung der Mobilisierung und Aktivierung dieser durch den Anti-IL5-Antikörper ist ein effektiver Ansatz zur Therapie des schweren eosinophilen Asthmas. Mepolizumab senkt dabei die in dieser Population häufigen Exazerbationen, verbessert die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Asthmakontrolle, die Lungenfunktion und senkt den Bedarf an oralen Kortikosteroiden.

Auf Grund des zielgerichteten Eingriffs in den eosinophil vermittelten Entzündungsprozess über die Blockade von IL-5 unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Mepolizumab maßgeblich von anderen, in der vorliegenden Indikation Asthma bronchiale zugelassenen unspezifisch wirkenden antientzündlichen Arzneimitteln wie inhalative Kortikosteroide (ICS) und systemische Kortikosteroide und der Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) Montelukast sowie langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA), der langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA) Tiotropium, Theophyllin und kurzwirksame Beta-2-

Sympatomimetika (SABA) zur Bronchienerweiterung sowie von Omalizumab, das sich gegen den allergisch vermittelten Entzündungsprozess richtet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nucala [®] ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). ^b	02.12.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitts 5.1 kann dem Anhang I Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Nucala [®] entnommen werden.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation^b</u> Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium
	<u>IgE-Teilpopulation</u> Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	Patientenindividuelle Therapieeskalation mit Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.		

Die Zusatznutzenbewertung wurde für zwei aus der ZVT abgeleitete Populationen getrennt bewertet:

- Gesamtpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- IgE-Teilpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.

Für die Patienten der **Gesamtpopulation** wurde der Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium, untersucht.

Da gemäß Vorgaben des G-BA Omalizumab nur eine weitere Option der ZVT darstellt, und somit Patienten, die für Omalizumab in Frage kommen, auch mit den anderen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden können, sind die Patienten der IgE-Teilpopulation auch in der Gesamtpopulation enthalten.

Für die Patienten der **IgE-Teilpopulation** wurde der Zusatznutzen von Mepolizumab daher sowohl gegenüber

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

als auch gegenüber

- einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie

untersucht.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den Vorgaben des G-BA gefolgt.

Die ZVT wird in den beiden pivotalen Zulassungsstudien (MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)), auf denen die Nutzenbewertung primär beruht, abgebildet; darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich von Mepolizumab gegenüber Omalizumab (als ein optionaler Bestandteil der ZVT) für die IgE-Teilpopulation herangezogen.

Mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide

In den beiden oben genannten pivotalen Studien war eine Begleittherapie mit hochdosiertem ICS ein Einschlusskriterium.

Langwirksamen Bronchodilatoren (LABA)

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation haben alle Patienten langwirksame Bronchodilatoren erhalten. Hierbei kamen hauptsächlich Formoterol und Salmeterol zum Einsatz.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Population für Fragestellung 1 umfasst somit nur Patienten, die über die Vorgaben des G-BA hinausgehend bereits hochdosiertes ICS und LABA erhalten haben. Entsprechend der ZVT-Vorgaben des G-BA ist für diese Patienten eine weitere Eskalation der Therapie, wenn OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, nicht möglich.

Ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis

In beiden pivotalen Studien waren orale Kortikosteroide als zusätzliche Therapieoption sowohl zur Dauerbehandlung als auch zur Behandlung von Asthma-Exazerbationen erlaubt. In der SIRIUS-Studie war die dauerhafte Verwendung von OCS sogar ein Einschlusskriterium. Allen Patienten in der MENSA- und in der SIRIUS-Studie standen orale/systemische Steroide bei Bedarf und wenn nötig auch dauerhaft zur Verfügung und wurden dabei so kurz und in der niedrigst wirksamen Dosis wie möglich entsprechend den internationalen/nationalen Empfehlungen angewendet.

Tiotropium

In beiden pivotalen Studien war die Fortführung der vor Studienbeginn bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie erlaubt. Es lagen keine spezifischen Einschränkungen für Tiotropium vor, jedoch war dieses bei Studienstart beider Studien für die Behandlung von Asthma noch nicht zugelassen. Der Anteil der Patienten, die zusätzlich Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben, lag in der MENSA-Studie bei 16% und in der SIRIUS Studie bei 20%.

Patientenindividuelle Therapieeskalation

Alle Patienten hatten bei Einschluss in MENSA und SIRIUS bereits eine individuelle Eskalation ihrer jeweiligen Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas mit den zur Verfügung stehenden und zugelassenen Asthma-Medikamenten, sowie Tiotropium, erhalten. Auch während der Studie konnten und wurden die zum Zeitpunkt der Studie zur Verfügung stehenden Therapien des schweren refraktären eosinophilen Asthmas patientenindividuell nach Ermessen des behandelnden Arztes optimiert und, wenn nötig, entsprechend dem Studienprotokoll eskaliert. Somit wurden alle möglichen Therapie-Eskalationen gemäß der ZVT bereits vor und auch während der Studie ausgeschöpft und eine unzureichende Therapie nicht fortgeführt.

Ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas: Omalizumab

Zur Untersuchung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab wurde in Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von Mepolizumab wurde in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht, auf deren Grundlage die europäische Zulassungsbehörde EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat.

Die Zusatznutzenbewertung wurde für zwei aus der ZVT abgeleitete Populationen getrennt durchgeführt:

- Gesamtpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Fragestellung 1)
- IgE-Teilpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. (Fragestellung 2)

Die IgE-Teilpopulation ist in der Gesamtpopulation enthalten.

Für beide Populationen wird der Zusatznutzen separat betrachtet.

Die Nutzenbewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Zusätzlich wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbationen auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen untersucht (Fragestellung 3).

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab basieren auf den pivotalen Studien MEA115588 (MENZA) und MEA115575 (SIRIUS). Es handelt sich hierbei um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur ZVT für die Gesamtpopulation beinhalten. Dazu wurde jeweils eine Subpopulation aus den Studien herangezogen; diese erfüllt die Kriterien sowohl für die zugelassene Indikation als auch für die ZVT.

Des Weiteren wird für die IgE-Teilpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich von Mepolizumab zu Omalizumab herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt vier RCTs; einer Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien.

Für die Fragestellung 3 werden zwei weitere Mepolizumab-Studien herangezogen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation von den beiden pivotalen Studien (mit Behandlungsdauern von 32 bzw. 24 Wochen) auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (MEA112997 (DREAM)), sowie um die unverblindete 52-wöchige Verlängerungsstudie zu MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS).

Gesamtpopulation

Im direkten Vergleich von Mepolizumab zur ZVT (Gesamtpopulation), zeigte sich bei den folgenden 11 patientenrelevanten Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied in mindestens einer Studie. In allen Fällen lag ein Unterschied zugunsten von Mepolizumab vor:

- Asthma Exazerbationen
 - Asthma Exazerbationen (Jahresrate), klinisch signifikante Exazerbationen
 - Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
 - Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), klinisch signifikante Exazerbationen
 - Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- OCS-Reduktion
 - Prozentuale OCS-Reduktion
 - OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag
 - OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%
- Asthma Symptom Score
- SGRQ

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- ACQ-5
- Schwere Unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie die Effektschätzer und Konfidenzintervalle sind in der unten abgebildeten Tabelle dargestellt.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikationen.

Aus der Gesamtschau dieser Ergebnisse resultiert ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-8: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo¹ in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	MENSA (RR): NBB	NBB	-	-
	SIRIUS (RR): NBB	NBB		
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA (RR): 0,48 (0,35; 0,65)	< 0,001	Beträchtlich	Beleg
	SIRIUS (RR): 0,66 (0,45; 0,96)	0,030		
AEx (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (RR): 0,41 (0,18; 0,94)	0,035	Gering	Hinweis
	SIRIUS (RR): 0,34 (0,09; 1,37)	0,131		
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (RR): 0,36 (0,10; 1,23)	0,103	-	
	SIRIUS (RR): NBB	NBB		
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) -	MENSA (HR):	<0,001	Erheblich	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
klinisch signifikanten Exazerbation	0,44 (0,32; 0,61) SIRIUS (HR): 0,46 (0,29; 0,75)	0,002		
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (HR): 0,38 (0,18; 0,81) SIRIUS (HR): 0,38 (0,10; 1,48)	0,012 0,165	Beträchtlich	Hinweis
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (HR): 0,35 (0,12; 1,07) SIRIUS: NBB	0,065 NBB	-	-
OCS-Reduktion				
Prozentuale OCS Reduktion	MENSA: NE SIRIUS (OR): 2,52 (1,31; 4,83)	0,006	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,71 (1,13; 2,58)	0,008	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,63 (1,09; 2,44)	0,014	Gering	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,94 (0,70; 5,37)	0,191	-	-
Notfallmedikation				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	MENSA (MD): -0,1 (-0,6; 0,3) SIRIUS (MD): 0,0 (-0,7; 0,8)	0,546 0,917	-	-
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	MENSA (MD): -0,1 (-0,2; 0,0)	0,062	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
	SIRIUS (MD): 0,0 (-0,2; 0,3)	0,737		
Asthma Symptom Score	MENSA (MD): -0,3 (-0,5; 0,0) SIRIUS (MD): -0,3 (-0,6; 0,1)	0,019 0,119	Gering	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	MENSA (RR): 1,33 (1,12; 1,57) SIRIUS (RR): 1,37 (0,96; 1,95)	<0,001 0,081	Beträchtlich	Hinweis
ACQ-5	MENSA (RR): 1,32 (1,07; 1,62) SIRIUS (RR): 1,51 (0,93; 2,45)	0,009 0,089	Gering	Hinweis
MOS-Schlafskala	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,78 (0,96; 3,29)	 0,059	-	-
BDI-II	MENSA (MD): 0,0 (-1,5; 1,4) SIRIUS (MD): 0,3 (-1,5; 2,2)	0,986 0,717	-	-
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,93 (0,84; 1,03) SIRIUS (RR): 0,89 (0,78; 1,01)	0,158 0,080	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,60 (0,32; 1,10) SIRIUS (RR): 0,08 (0,01; 0,60)	0,094 0,001	Erheblich	Hinweis
Studienabbruch wegen unerwünschten	MENSA (RR): 0,24 (0,03; 2,12)	0,161	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Ereignissen	SIRIUS (RR): 0,97 (0,14; 6,68)	0,975		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ²				
Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle	MENSA (RR): 1,34 (0,61; 2,94)	0,464	-	-
	SIRIUS (RR): 1,70 (0,52; 5,53)	0,372		
Infektionen	MENSA (RR): 0,85 (0,71; 1,02)	0,077	-	-
	SIRIUS (RR): 0,89 (0,65; 1,22)	0,477		
Neoplasien	MENSA (RR): 0,38 (0,08; 1,95)	0,228	-	-
	SIRIUS (RR): NBB	0,075		
Herzerkrankungen	MENSA (RR): 0,96 (0,24; 3,77)	0,949	-	-
	SIRIUS (RR): 0,65 (0,11; 3,75)	0,624		
NE=nicht erhoben, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz ¹ jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT (siehe Kapitel 1.4 bzw. 3.1) ² weitere Details zu dieser Endpunktkategorie: s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10				

IgE-Teilpopulation

Im adjustierten indirekten Vergleich von Mepolizumab zu Omalizumab (IgE-Teilpopulation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, „Asthma Exazerbationen (Rate), die eine Hospitalisierung erfordern“, unerwünschte Ereignisse sowie schwere unerwünschte Ereignisse. Bei den beiden Endpunkten „Asthma Exazerbationen (Rate) – klinisch signifikante Exazerbationen“ und „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab. Aufgrund der limitierten Aussagekraft des indirekten Vergleichs resultiert aus diesen Analysen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	NBB	NBB	-	
Tödliches UE2	0,992 (0,01; 88,90)	0,9972	-	
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	0,537 (0,304; 0,948)	0,032	Gering	Anhaltspunkt
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	NBB	NBB	-	
	0,659 ² (0,153; 2,839)	0,576 ²	-	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	0,90 (0,72; 1,13)	0,360	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,44 (0,12; 1,66)	0,227	-	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,07 (0,0; 1,83)	0,112	-	
	-7,0 ³ (-13,6; -0,4)	0,038 ³	Gering	Anhaltspunkt
NE=nicht erhoben 1: Relatives Risiko (falls nichts anderes angegeben) 2: Ergebnis aus der Sensitivitätsanalyse 3: Absolute Risikoreduktion				

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation^c</u> Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Ja
	<u>IgE-Teilpopulation</u> Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma stellt Mepolizumab eine neuartige Therapieoption dar. Mepolizumab ist dabei das erste Medikament, das zielgerichtet in das eosinophil verursachte asthmatische Entzündungsgeschehen eingreift. Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma haben in der Regel eine lange Krankengeschichte ihres Asthmas hinter sich und erleiden häufig schwere Exazerbationen - trotz einer Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden, weiterer Dauermedikation und zum Teil systemischen Kortikosteroiden. Sowohl Exazerbationen als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auch besonders der dauerhaft bzw. immer wieder notwendige Einsatz systemischer Kortikosteroide stellen eine große Belastung für die Patienten dar.

Mit Mepolizumab steht eine Zusatztherapie zur Verfügung, die den Gesundheitszustand dieser Asthmapatienten beträchtlich verbessern kann. Hierzu zählen die Senkung der Rate klinisch signifikanter Exazerbationen und eine signifikante und relevante Verbesserung sowohl der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch der Asthmakontrolle und der Lungenfunktion. Speziell Exazerbationen stellen dabei einschneidende Erlebnisse mit massiven Beeinträchtigungen für die Patienten dar. So führen Exazerbationen in vielen Fällen zur Aufnahme in einer Notfallambulanz und zu anschließenden Hospitalisierung. Allein die Reduktion dieser Ereignisse (klinisch signifikante Exazerbationen) um mehr als 50% (in der MENSA-Studie) durch die Behandlung mit Mepolizumab verdeutlicht den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Mepolizumab in diesem Patientenkollektiv.

Neben der signifikanten Reduktion von Exazerbationen belegen die Studien eine statistisch signifikante und medizinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Asthmakontrolle durch die Behandlung mit Mepolizumab. Zudem zeigte sich, dass bei Patienten, die dauerhaft auf orale Kortikosteroide zur Behandlung ihres Asthmas angewiesen sind, und damit ein sehr hohes Risiko für steroidbedingte Nebenwirkungen haben, eine deutliche Reduktion der Dosis dieser oralen Kortikosteroide durch die Behandlung mit Mepolizumab möglich ist. Gleichzeitig konnte bei diesen Patienten zusätzlich zur Reduktion der Dosen oraler Kortikosteroide auch die Rate an Exazerbationen merklich gesenkt werden.

Wenn auch im Folgenden nicht weiter dargestellt, da aus Sicht des G-BA nicht patientenrelevant, zeigte sich in beiden pivotalen Studien eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Auf Basis der hier sowie unter 4.1 und 4.4 dargestellten Ergebnisse, liegt für die Gesamtpopulation von erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. In der Gesamtschau zeigte sich für 11 patientenrelevante Endpunkte in mindestens einer der Studien MENSA oder SIRIUS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mepolizumab. In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikationen.

Für die IgE-Teilpopulation liegt basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Bei den beiden Endpunkten „Asthma Exazerbationen (Rate) – klinisch signifikante Exazerbationen“ und „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, der verschiedene Krankheitsprozesse zu Grunde liegen. Demographische, klinische und/oder pathophysiologische Cluster werden dabei oft als Phänotypen bezeichnet.

Bei Patienten mit schwerem Asthma existieren Behandlungsoptionen, die sich an diesen Phänotypen orientieren. Zu den Häufigsten zählen dabei das allergische Asthma. Daneben wurde das nicht-allergische Asthma als Phänotyp identifiziert, dieses ist nicht mit einer Allergie assoziiert ist und die Entzündung neutrophilen, eosinophilen oder paucigranulozytären Ursprungs. Diese Patienten sprechen in der Regel schlechter auf inhalative Kortikosteroide an. Daneben entwickeln manche Patienten, besonders Frauen, erst im erwachsenen Alter ein Asthma. Diese Patienten sind tendenziell nicht allergisch und benötigen höhere Dosen inhalativer Kortikosteroide oder sind mehr oder weniger refraktär gegenüber der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Bei Patienten mit einer langen Asthmahistorie kann sich zudem eine fixe Obstruktion entwickeln, die auf Umbauvorgänge in den Atemwegen auf Grund der chronischen Entzündung zurückzuführen ist.

Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem Asthma, bei denen eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, kommen für die Behandlung mit Mepolizumab in Frage.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) dargestellten Empfehlungen für die Asthmabehandlung zeigen für Patienten mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nur begrenzte Wahlmöglichkeiten auf. Diese Patienten sind neben einer Therapie mit hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder einer langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden ausgesetzt. Diese Medikamentenklasse ist zwar für viele Patienten mit schwerem Asthma von Nutzen, jedoch weisen diese Patienten, zum Teil auch trotz einer Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, häufige Exazerbationen auf. Bei allen Patienten besteht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Innerhalb des schweren Asthmas wurden verschiedene Phänotypen identifiziert. Für diese steht derzeit nur für die Teilpopulation des Phänotyps des schweren allergischen Asthmas (IgE vermittelte Pathogenese) eine Therapieeskalation mit Omalizumab zur Verfügung.

Mit Mepolizumab (Nucala[®]) kommt nun die erste gezielte Therapieoption als Zusatzbehandlung für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hinzu. Mepolizumab kann bei diesen Patienten die Rate an Exazerbationen deutlich senken, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion dieser Patienten verbessern und eine Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bewirken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation</u> ^b Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	45.778
	<u>IgE-Teilpopulation</u> Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	10.758
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Gesamtpopulation ^b	Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	45.778
	IgE-Teilpopulation	Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	10.758
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	24.158,40 - 25.784,59 ^b	1.105.923.103,84 - 1.180.367.022,14 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Spanne einer Therapie bestehend aus Mepolizumab + ICS hochdosiert + LABA bis Mepolizumab + ICS hochdosiert + OCS hochdosiert + Tiotropium			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.105.923.103,84 - 1.180.367.022,14

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Gesamtpopulation ^b	Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	24.158,40 - 25.784,59 ^c	1.105.923.103,84 - 1.180.367.022,14 ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.
c: Spanne einer Therapie bestehend aus Mepolizumab + ICS hochdosiert + LABA bis Mepolizumab + ICS hochdosiert + OCS hochdosiert + Tiotropium

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.105.923.103,84 - 1.180.367.022,14

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Gesamtpopulation ^b	Patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	460,23 - 2.192,25 ^c	21.068.322,66 - 100.356.887,07 ^c
	IgE-Teilpopulation	Patientenindividuelle Therapieeskalation mit Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.	Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	3.802,35 - 49.804,22 ^d	40.905.656,51 - 535.793.783,67 ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.

c: Spanne einer Therapie bestehend aus Mepolizumab + ICS hochdosiert + LABA bis Mepolizumab + ICS hochdosiert + OCS hochdosiert + Tiotropium

d: Spanne einer Therapie aus Omalizumab in der niedrigst möglichen Dosis + ICS hochdosiert + LABA bis Omalizumab in der höchst möglichen Dosis + ICS hochdosiert + LABA + OCS hochdosiert + Tiotropium. Jeweils plus zusätzlich notwendige GKV-Leistung zur Ermittlung des Gesamt-IgE-Wertes in Höhe von 4,60€ einmalig vor Behandlungsbeginn. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Omalizumab wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen (10.758 Patienten), herangezogen. Es besteht somit lediglich auf Ebene Jahrestherapiekosten GKV pro Patient eine Vergleichbarkeit zu den anderen in der Definition der ZVT beschriebenen Optionen und zu Mepolizumab.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nucala[®] sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden.

Nucala[®] ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten überprüft werden.

Nucala[®] ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es kann in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert werden. Das Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Spezifische Angaben zur Dosierung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Mepolizumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Nucala[®] darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden. Während der Behandlung kann es zu asthmabedingten Nebenwirkungen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert. Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung können Abschnitt 4.4 der Fachinformation entnommen werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.

In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen. Eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen findet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.3 und 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Mepolizumab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS** der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt *VI.1.4 Summary Table of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.