

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mepolizumab (Incruse®)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## Modul 3 A

*Schweres refraktäres eosinophiles Asthma*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 28.01.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	22
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	26
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Tägliche Äquivalenzdosen für ICS gemäß der aktuellen internationalen Empfehlungen nach GINA.....	14
Tabelle 3-2: Klassifikation der Asthma-Schweregrade für Erwachsene nach der nationalen Versorgungsleitlinie ( <sup>4</sup> Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).....	29
Tabelle 3-3: Prävalenz von Asthma bronchiale nach Geschlecht und Altersgruppen ( <sup>15</sup> Robert-Koch-Institut (RKI) 2015) .....	35
Tabelle 3-4: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz von Asthma in Deutschland.....	38
Tabelle 3-5: Zunahme der Zielpopulation pro Jahr.....	41
Tabelle 3-6: Geschätzte Änderung der Zielpopulation in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2020 .....	42
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	43
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-12: Äquivalenz ICS Tagesdosen für Erwachsene (eigene Darstellung nach NVL 2009, S. 43 und GINA 2015, S. 32) .....	64
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	78
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	81
Tabelle 3-18: Spanne der minimal und maximal möglichen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	84
Tabelle 3-19: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung .....	99

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Resultierende Subpopulationen aus MENSA-Studie: .....	12
Abbildung 3-2: Resultierende Subpopulation aus der SIRIUS-Studie: .....	13
Abbildung 3-3: Stufenweiser Ansatz zur Symptomkontrolle und Minimierung zukünftiger Risiken (Eigene Darstellung nach ( <sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, S. 31).....	28
Abbildung 3-4: Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen. Eigene Darstellung nach NVL Asthma Langfassung 2. Auflage, Version 5, Dezember 2009 ( <sup>4</sup> Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).....	31
Abbildung 3-5: Dosierung von Xolair <sup>®</sup> (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 bzw. 4 Wochen. Eigene Darstellung nach ( <sup>19</sup> Novartis Pharma 2014) und ( <sup>20</sup> Novartis Pharma 2014) .....	55

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit Tagesdosen
ATS	American Thoracic Society
AVP	Apothekenverkaufspreis
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
C	Celsius
CFC	Chlorofluorocarbon propellant
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CSR	Clinical Study Report
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DPI	Dry Powder Inhaler
DRG	Diagnose Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FI	Fachinformation
FP	Fluticasonpropionat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH
HFA	Hydrofluoroalkane

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IDEAL	Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study—the IDEAL Study
I.E.	Injektionseinheit
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
i.m.	Intramuskulär
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
mcg	Mikrogramm
mcl	Mikroliter
MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

p	p-Wert
PBW	Persönlicher Bestwert
PDD	Prescribed Daily Dose (verordnete Tagesdosis)
PEF	Peak Expiratory Flow (maximale Atemstromstärke)
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RABA	Rapid-acting beta-2-agonists
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SABA	Short-acting beta-2-agonists
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie MEA115575
SmPC	Summary of Product Characteristics
U/min	Umdrehung pro Minute
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVT-ITT	Zweckmäßige Vergleichstherapie-Intention to Treat, d.h. sich aus der ZVT ergebende Studienpopulation

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten ist:

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 14.11.2012 hat ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer 2012-B-055). Da sich das geplante Anwendungsgebiet von Mepolizumab nachfolgend geändert hat, ist diese erste Beratung jedoch nicht für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Mepolizumab relevant (<sup>1</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

Am 26.02.2015 hat ein zweites Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden (Vorgangsnummer 2014-B-121) (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Nachdem der G-BA GSK mit einem Schreiben vom 29.05.2015 über eine Anpassung der im Beratungsgespräch vom 26.02.2015 (Beratungsvorgang 2014-B-121) mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse informiert hat (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015), fand am 17.07.2015 ein weiteres drittes Beratungsgespräch (Beratungsvorgang 2014-B-121) statt (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Nachdem sich die geplante Indikation mit der am 24.09.2015 erhaltenen *Positive Opinion* des CHMP verändert hat, wurde eine ergänzende Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Das diesbezügliche Antwortschreiben des G-BA wonach sich durch die Änderung der Indikation keine Änderung an der zuvor definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, ist am 16.11.2015 eingegangen (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Basierend auf dem Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) (<sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015) und anhand der Formulierung des geplanten Anwendungsgebiets durch GSK geht der G-BA davon aus, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 und 5 nach GINA bzw. der nationalen Versorgungsleitlinie (<sup>7</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013, Gültigkeit abgelaufen) abgebildet ist. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA die o.g. zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der G-BA weist darauf hin, dass Omalizumab als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten angewendet werden kann, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen (<sup>8</sup>European Medicines Agency 2014; <sup>9</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010). Die Gabe von Omalizumab stellt dabei eine weitere Option der ZVT dar. Patienten können aber alternativ auch mit den anderen in der ZVT beschriebenen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Mit Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Schreiben vom 29.05.2015 bezieht der G-BA zusätzlich die Gabe von Tiotropium als Option einer patientenindividuellen Therapieeskalation im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Laut G-BA handelt es sich hierbei „gemäß Zulassungsstatus von Tiotropium sowie aktueller Leitlinien um eine add-on Gabe zusätzlich zu LABA und ICS“ (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Auf die Tatsache, dass Tiotropium zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht zugelassen war, soll laut G-BA im Dossier verwiesen werden. In diesem Zusammenhang betont der G-BA weiterhin, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium nur eine genannte mögliche patientenindividuelle Therapieeskalation darstellt (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatztherapie bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (Aufteilung in mehrere Zeilen erfolgte durch GSK, zum Zweck der besseren Lesbarkeit und Strukturierung der einzelnen Komponenten):

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

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

„(...) ausgehend von der Behandlung mit ICS und LABA [gibt es] für Patienten im Anwendungsgebiet schweres eosinophiles Asthma verschiedene Möglichkeiten einer Therapieeskalation bei unzureichender Symptomkontrolle [...]. Dazu zählen eine Dosiserhöhung der ICS und LABA, die zusätzliche Gabe von OCS oder Tiotropium sowie ggf. die zusätzliche Gabe von Omalizumab bei Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas. Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich keine klare Empfehlung für eine bestimmte Therapieeskalation; bei der Therapieentscheidung sind die jeweiligen Patientencharakteristika (z.B. Unverträglichkeiten gegen bestimmte Wirkstoffe oder Dosierungen) zu berücksichtigen.“ (4Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Für Patienten, die bereits LABA und hochdosiertes ICS erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, ist im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieeskalation möglich. (2Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

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

„Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (4Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Hinsichtlich der Nichteignung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie führt der G-BA weiter aus, „dass ein Placebo-Vergleich in der Studie nur bei Ausreizung aller möglichen Optionen der Therapieeskalation zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas als angemessen anzusehen ist“ (4Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Dementsprechend sei im Dossier zu begründen und darzustellen, dass und warum keine weitere Therapieeskalation zu Studienbeginn bzw. im Studienverlauf möglich sei (4Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Eine Behandlung mit Theophyllin anstelle der LABA wird vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen (2Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Der G-BA weist darauf hin, dass „sofern Patienten in den Studien zusätzlich zu den von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffen (ICS + LABA +/- OCS, ggf. +/- Omalizumab) noch weitere Arzneimittel erhalten haben“, dies im Dossier entsprechend darzulegen und zu begründen ist. Dabei ist unter anderem die Verteilung dieser zusätzlichen Behandlungen zwischen den Studienarmen zu diskutieren.“ (2Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich durch die Änderung des Indikationswortlautes mit der am 24.09.2015 eingegangenen Positive Opinion nicht verändert. (5Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Um die ZVT in beiden pivotalen Zulassungsstudien (MENSA und SIRIUS), auf denen die Nutzenbewertung primär beruht, bestmöglich abzubilden, wurden zunächst folgende Maßnahmen für die beiden Studienpopulationen ergriffen:

1. Ausschluss der Patienten, die nicht durch das Anwendungsgebiet abgedeckt sind:
  - a. Ausschluss von Patienten, die Mepolizumab 75 mg i.v. erhalten haben
  - b. Ausschluss von nicht-erwachsenen Patienten (<18 Jahren)
  - c. Ausschluss von Patienten mit keiner oder einer Exazerbation im Vorjahr und/oder keinem Bedarf an systemischen Steroiden (OCS)<sup>1</sup>
2. Ausschluss der Patienten, die nicht mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und gleichzeitig mit langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) behandelt wurden

Resultierende Subpopulationen (ZVT-ITT) der Studienpopulationen:

Diese wurden zur Herleitung des Zusatznutzens von Mepolizumab plus ZVT im Vergleich zur ZVT herangezogen. Die entsprechenden Patientenzahlen sind in den folgenden Flussdiagrammen dargestellt (s. dazu auch Modul 4.3.1.2).

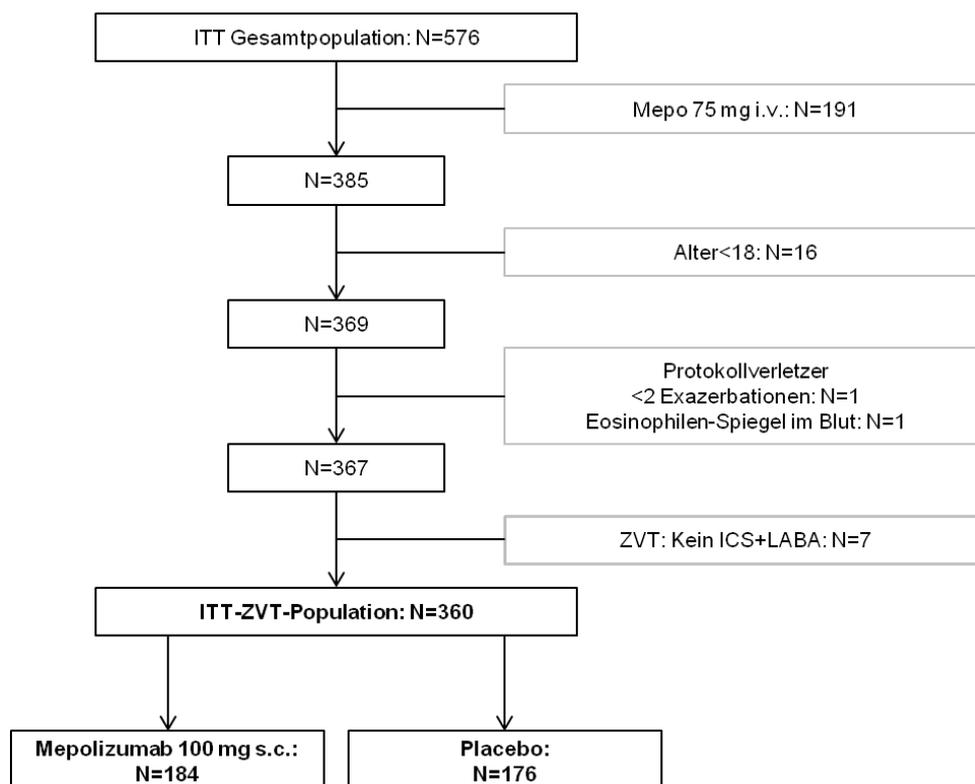


Abbildung 3-1: Resultierende Subpopulationen aus MENSA-Studie:

<sup>1</sup> Die Bestimmung der relevanten Dossierpopulation beruht für dieses Merkmal auf einer früheren Version der geplanten Indikation die dieses Exazerbationskriterium vorgab. Dies führte zum zusätzlichen Ausschluss von 1 Patient in der Studie MENSA.

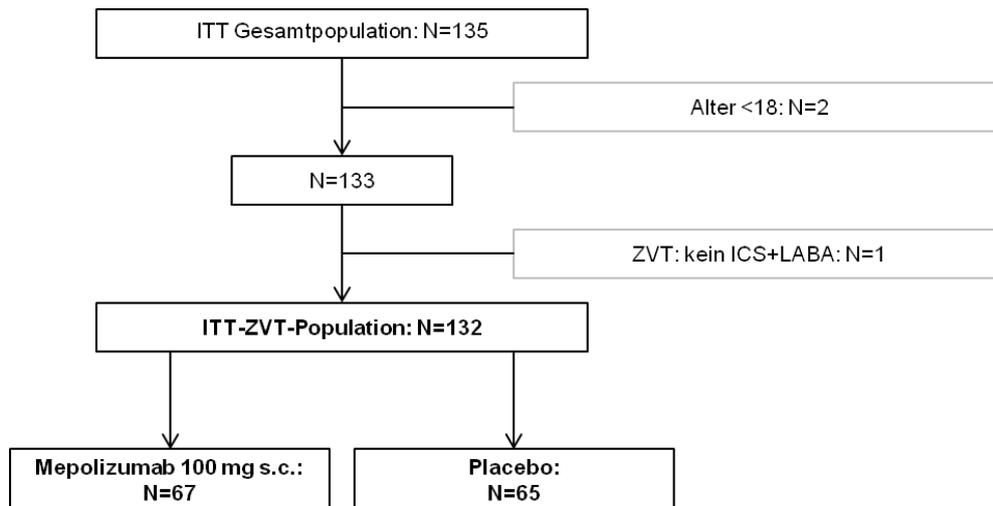


Abbildung 3-2: Resultierende Subpopulation aus der SIRIUS-Studie:

Desweiteren wurden die in der ZVT genannten Kriterien folgendermaßen, unter Beachtung der Zulassungen der Arzneimittel der ZVT, berücksichtigt:

### 1. „Mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide“:

In den beiden oben genannten pivotalen Studien waren alle Patienten bereits vor Studienbeginn patientenindividuell auf hochdosierte ICS eingestellt. So lautete in beiden Studien ein Einschlusskriterium für die erwachsenen Patienten: „*ICS dose must be  $\geq 880$  mcg/day fluticasone propionate (FP) (exactuator) or equivalent daily*“ mit dem Zusatz: „*For ICS/LABA combination preparations, the highest approved maintenance dose in the local country will meet this ICS criterion.*“

Folgende Tabelle stellt die täglichen Äquivalenzdosen für ICS gemäß der aktuellen internationalen Empfehlungen nach GINA dar (<sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Tabelle 3-1: Tägliche Äquivalenzdosen für ICS gemäß der aktuellen internationalen Empfehlungen nach GINA

Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone Dipropionate (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolonone	400-1000	>1000-2000	>2000
Children 6-11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p. 96)			
Beclometasone Dipropionate (CFC)	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebules)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80-160	>160
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate	110	>220-<440	>440
Triamcinolonone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

\*CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.

Mit der Erfüllung der o.g. Einschlusskriterien haben alle Patienten der beiden pivotalen Studien bereits eine laut GINA hohe Dosis inhalativer Kortikosteroide erhalten und erfüllen somit das geforderte ZVT-Kriterium „mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide“. Mit der Erfüllung der o.g. Einschlusskriterien war die Möglichkeit einer Dosisescalation von einem mittel- auf ein hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid für alle Patienten bereits ausgeschöpft. Darüber hinaus konkretisiert der G-BA in seiner Niederschrift der Beratungsanforderung 2014-B-121 (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015) vom 26.02.2015, dass für Patienten, die bereits hochdosiert LABA und ICS erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieescalation möglich ist. Eine weitere Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids, wenn dieses bereits hochdosiert in Kombination mit LABA verabreicht wurde, wird vom G-BA folglich nicht als Therapieescalation gefordert. Dies entspricht auch der GINA Empfehlung wonach ebendiese weitere Erhöhung der beschriebenen Hochdosen von inhalativen Kortikosteroiden als nicht sinnvoll erachtet wird. So wird der höchste klinische Nutzen in niedrigen Dosen gesehen und es liegt nur selten klare Evidenz über eine Dosis-Wirkbeziehung innerhalb der zugelassenen Dosierungen vor. Weiter wird dazu ausgeführt, dass bei Patienten der Stufe 4 eine Kombination aus hochdosiertem ICS/LABA in Betracht gezogen werden kann, allerdings führt eine weitere Erhöhung der hohen ICS Dosis üblicherweise nicht zu einem zusätzlichen Vorteil für die Patienten, ist

jedoch mit einem erhöhten Risiko an steroidbedingten Nebenwirkungen assoziiert (Evidenzgrad A) (<sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

### **1. „Langwirksame Bronchodilatoren (LABA)“**

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen, oben beschriebenen Subpopulation haben alle Patienten langwirksame Bronchodilatoren erhalten. Hierbei kamen hauptsächlich die für die Behandlung von Asthma zugelassenen LABA Formoterol und Salmeterol entweder in einer freien Kombination oder in Form von Fixkombinationen mit inhalativen Steroiden zum Einsatz. Einzelheiten zu den in den pivotalen Studien verwendeten LABA werden im Dossier dargestellt (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 30.007).

### **2. „Ggf. orale Kortikosteroide (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“**

Der Einsatz oraler Kortikosteroide bei der Behandlung von Asthma erfolgt anhand klarer Empfehlungen. Die Festlegung der Höhe der Dosierung ist dabei von der Art und der Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf orale Kortikosteroide abhängig. Initial werden dabei im Allgemeinen relativ hohe Wirkstoffdosen verwendet, die bei akuten, schweren Verlaufsformen wie z.B. einer Asthma-Exazerbation deutlich höher sein müssen als bei der Behandlung chronischer Erkrankungen. In Abhängigkeit des Ansprechverhaltens und der klinischen Symptomatik des jeweiligen Patienten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg Prednison täglich oder Äquivalent) reduziert werden (<sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; <sup>11</sup>Merck Serono GmbH 2013).

Nach Eintritt eines klinisch zufriedenstellenden Behandlungsergebnisses wird mit der Dosisreduktion begonnen. Basierend auf der klinischen Situation entscheidet der behandelnde Arzt über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer als erforderlich erachteten Erhaltungsdosis.

Die Notwendigkeit der patientenindividuellen Titration auf eine möglichst niedrige, wirksame Dosis und einen möglichst nur kurzzeitigen Einsatz ist durch die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von oralen Kortikosteroiden (z.B. Osteoporose) vor allem in der dauerhaften als auch intermittierenden Langzeitbehandlung begründet (<sup>12</sup>Liu et al. 2013; <sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; <sup>13</sup>Walsh et al. 2001; <sup>14</sup>Manson et al. 2009). Dementsprechend wird eine Milderung der Symptomatik bei gleichzeitiger Minimierung der zahlreichen durch OCS bedingten Nebenwirkungen angestrebt, welche bei dauerhafter und auch bei wiederholter Anwendung schwer und zum Teil nicht tolerierbar sein können. Der Einsatz oraler Steroide folgt damit dem Grundsatz „so viel und so lange wie nötig und so wenig und kurz wie möglich“. In der ärztlichen Praxis wird dieses Vorgehen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses konsequent umgesetzt, so dass grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass Patienten auf die niedrig wirksamste Dosis eingestellt sind.

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.

#### OCS in der MENSA-Studie

In der MENSA-Studie galt diesbezüglich folgendes Einschlusskriterium: *“A well-documented requirement for regular treatment with high dose inhaled corticosteroid (ICS) in the 12 months prior to Visit 1 with or without maintenance oral corticosteroids (OCS). [Maintenance OCS is defined as a prescribed regimen of a minimum average daily dose of prednisone 5mg (or equivalent)]”*. Bezüglich einer OCS-Begleitmedikation im Laufe der MENSA-Studie heißt es im Studienprotokoll: *“Maintenance OCS will be permitted”*. Zudem standen Patienten nach ärztlichem Ermessen für die Behandlung von Exazerbationen OCS zur Verfügung. *„...Worsening of asthma which in the investigator’s opinion requires use of oral/systemic corticosteroids....”*

Vor dem Hintergrund des oben beschriebenen ärztlichen Strebens nach einem günstigen Nutzen-Risikoverhältnis kann von einer patientenindividuellen Dosisoptimierung zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik vor und während der Studie ausgegangen werden. (<sup>15</sup>Kornmann 2015).

Die MENSA-Patienten haben eine OCS-Dosis erhalten, die im Rahmen der in der Fachinformation definierten niedrigen Erhaltungsdosis liegt. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation der MENSA-Studie lag die OCS-Baseline-Dosis im Mittel bei 13,7 mg pro Tag, der Median lag bei 10 mg.

Allen MENSA-Patienten stand somit bei Bedarf eine OCS-Medikation gemäß dem o.g. ZVT-Kriterium zur Dosisescalation zur Verfügung.

#### OCS in der SIRIUS-Studie

In der SIRIUS-Studie galt diesbezüglich folgendes Einschlusskriterium:

*“Subjects with severe asthma and a well-documented requirement for regular treatment with maintenance systemic corticosteroids in the 6 months prior to Visit 1 and using a stable oral corticosteroid dose for 4 weeks prior to Visit 1. Subjects must be taking 5.0 – 35 mg/day of prednisone or equivalent at Visit 1 and must agree to switch to study required prednisone/prednisolone as their oral corticosteroid and use it per protocol for the duration of the study.”*

Bezüglich einer OCS-Begleitmedikation im Laufe der SIRIUS-Studie heißt es im Studienprotokoll:

*“Maintenance OCS will be permitted and required per study eligibility criteria”. “Oral corticosteroids (prednisone or prednisolone) will be supplied for use for the treatment of asthma. During this study only the study supplied prednisone/prednisolone should be used for the treatment of asthma. “*

Bei der SIRIUS-Studie bestand in der ersten Phase der Studie das Ziel in der Optimierung (Verringerung/Erhöhung) der OCS-Dosis zur Bestimmung der niedrigst-wirksamen Dosis. Dazu wurden spezifische Kriterien zum Vorgehen im Studienprotokoll prospektiv definiert (s. dazu Abschnitt 3.2.1 des Protokolls).

Patienten in der SIRIUS-Studie haben bei Baseline eine OCS-Dosis erhalten, die im Rahmen der niedrigen Erhaltungsdosis der Fachinformation liegt (s.o.). In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation der SIRIUS-Studie lag die Baseline-Dosis im Mittel bei 12,8 mg pro Tag, der Median lag bei 10 mg pro Tag. Die Erhaltungsdosis (zwischen Woche 20 und Woche 24; nach Abschluss der Optimierungsphase) lag im Mittel bei 10,4 mg pro Tag (Placebo) bzw. bei 8,5 mg pro Tag (Mepolizumab) mg/Tag – also ebenfalls innerhalb der in der Fachinformation genannten niedrigen Erhaltungsdosis von 5 – 15 mg (<sup>11</sup>Merck Serono GmbH 2013).

Somit haben alle SIRIUS-Patienten OCS gemäß dem o.g. ZVT-Kriterium erhalten. Zudem bestand im Verlauf der Studie für alle Patienten die Möglichkeit einer Dosisescalation der OCS zur Behandlung von Exazerbationen.

### **3. „Tiotropium“**

In beiden pivotalen Studien war die Fortführung der vor Studienbeginn bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie erlaubt. Es lagen somit keine Einschränkungen bezüglich spezifischer Medikationen, wie Tiotropium, vor.

Die beiden pivotalen, multinationalen Studien wurden jeweils im Oktober 2012 initiiert und waren vor der Zulassung von Tiotropium für Asthma (September 2014) in Europa abgeschlossen (MENSA: 8. Oktober 2012 -18. Januar 2014, SIRIUS: 29. Oktober 2012- 12. Dezember 2013) (<sup>16</sup>Boehringer Ingelheim (BI) 2014). Seitdem ist Tiotropium *„indiziert als ein zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ( $\geq 800 \mu\text{g}$  Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben“* (<sup>17</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

Patienten, die neben hochdosierten ICS und LABA zusätzlich Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben, wurden in der oben beschriebenen, für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation berücksichtigt (<sup>15</sup>Kornmann 2015). Tiotropium wurde auf Grund der erfolgten Zulassung als Teil der ZVT definiert. 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%. In beiden Studien war der Anteil

der Patienten, die Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben in den beiden Studienarmen vergleichbar: In der MENSA-Studie erhielten 15% der Placebo-Patienten bzw. 17% der Mepolizumab-Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In der SIRIUS-Studie erhielten 18% der Placebo-Patienten bzw. 21% der Mepolizumab-Patienten Tiotropium als Begleitmedikation (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.008; <sup>18</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.008).

In einer für diese Zwecke durchgeführten Zusatzanalyse der MENSA-Studie zeigt sich, dass die Therapie-Effekte auf den primären Endpunkt (Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen) vergleichbar waren in den beiden Gruppen der Patienten, die Tiotropium als Begleitmedikation erhalten bzw. nicht erhalten haben: So lag das Rate Ratio in der Gruppe der Patienten, die kein Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben bei 0,49 (95% KI: 0,35; 0,70) ( $p < 0,001$ ); während das Rate Ratio in der Patientengruppe, die Tiotropium erhalten haben bei 0,52 (95% KI: 0,30; 0,89) ( $p = 0,018$ ) lag (<sup>18</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabellen 31.099, 31.100).

Der Einsatz von Tiotropium bei schwerem Asthma entspricht der Versorgungsrealität was durch die Zulassung im September 2014 bestätigt wurde. Den behandelnden Studienärzten wurden somit auch hinsichtlich Tiotropium alle Möglichkeiten gegeben, die Patienten optimal zu therapieren.

#### **4. „Patientenindividuelle Therapieeskalation“**

Der G-BA führt in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 17. Juli 2015 aus: *„Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie“* (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Darüber hinaus konkretisiert der G-BA in seiner Niederschrift der Beratungsanforderung 2014-B-121 (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015) vom 26.02.2015, dass für Patienten, die bereits LABA und ICS hochdosiert erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieeskalation möglich ist. Wie oben bereits dargestellt, wird eine weitere Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids, wenn dieses bereits hochdosiert in Kombination mit LABA verabreicht wurde, vom G-BA als Therapieeskalation folglich nicht gefordert. Dies entspricht auch der Empfehlung der GINA wonach ebendiese weitere Erhöhung der beschriebenen Hochdosen von inhalativen Kortikosteroiden als nicht sinnvoll erachtet wird, da diese üblicherweise nicht zu einem zusätzlichen Vorteil für die Patienten führt, jedoch mit einem erhöhten Risiko an steroidbedingten Nebenwirkungen assoziiert ist (Evidenzgrad A) (<sup>6</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Gemäß Einschlusskriterien für die pivotalen Studien haben alle Patienten in der für die Nutzenbewertung herangezogenen ITT-ZVT-Population mindestens hochdosiert ICS und LABA erhalten. In MENSA haben Patienten zudem wenn erforderlich OCS dauerhaft

erhalten. In SIRIUS war ein Dauergebrauch von OCS in den 6 Monaten vor Studienbeginn sogar als Einschlusskriterium gefordert. Des Weiteren haben sowohl in MENSA als auch in SIRIUS 61 bzw. 60% der Patienten noch weitere Asthmakontrollmedikamente (z.B. LTRA, Theophyllin) jeweils gleichverteilt in der Verum- und Placebogruppe bekommen (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.006 und 30.007; <sup>18</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.006 und 30.007). Auch Omalizumab wurde bei einigen Patienten, gleichverteilt in beiden Gruppen (siehe unten), in der Vergangenheit verwendet. Die Patienten waren damit gemäß Definition der ATS/ERS schwere Asthma Patienten und hatten die dort beschriebenen Eskalationen der Asthma Therapie erfüllt (<sup>19</sup>Chung et al. 2013). Die Betrachtung der Patientencharakteristika vor der Studie ergab zudem, dass die in beiden Studien eingeschlossenen Patienten eine im Schnitt 20-jährige Asthma-Historie aufwiesen (s. Modul 4.3.2.1). Darüber hinaus wurden die Patienten von Prüfern in die Studie eingeschlossen, deren geeignete Qualifikation von der Ethikkommission sichergestellt und bescheinigt wurde, so dass davon auszugehen ist, dass für einen Großteil der Patienten in der Vergangenheit bereits viele individuelle Therapieeskalationen stattgefunden haben.

Zusätzlich konnten Patienten in den Studien neben hochdosierten ICS und LABA weitere Asthmakontrollmedikation wie z.B. orale Kortikosteroide, LTRA, Tiotropium oder Theophyllin als weitere individuelle Therapiemaßnahmen erhalten, sofern dies medizinisch indiziert war.

Die Auswertungen der vor und im Laufe der beiden Studien verwendeten Asthma-Begleitmedikationen zeigen eine sehr große Anzahl von verwendeten Medikationen und belegen die Vielfalt der zur Verfügung stehenden individuellen Therapieoptionen, die während der Studien Anwendung fanden. Beim Vergleich der Asthmatherapie zwischen vor Studienbeginn und während der Studie zeigten sich keine merklichen Unterschiede hinsichtlich der Anteile der weiteren Asthmakontrollmedikation wie LTRA, Tiotropium oder Theophyllin (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.007 und 30.008; <sup>18</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.007 und 30.008). Analysen der Medikamente, die während der Studie initiiert wurden, ergaben, dass die weitere Asthmakontrollmedikation in beiden Armen gleichverteilt war. Unterschiede zeigten sich jedoch durch eine leichte Zunahme beim Antibiotika-Einsatz unter Placebo im Vergleich zu Verum (Placebo vs. Verum: 52 vs. 32 Neuansetzungen in der MEA115588 (MENSA) und 19 vs. 8 in der MEA11575 (SIRIUS)) und bei oralen/systemischen Kortikosteroiden, wobei hier in der Verumgruppe deutlich weniger benötigt wurden (80 (41%) vs. 109 (57%) Patienten in der MEA115588 (MENSA) (<sup>20</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 5.26, 5.30). In der MEA115575 (SIRIUS) zeigten sich auf Grund des Studiendesigns (kontrollierten Reduktion der OCS-Dosis bei allen Patienten bis zum Auftreten einer Exazerbation) keine Unterschiede (68 (99%) vs. 63 (95%)) (<sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 5.27, 5.31). Beides ist auf die Behandlung von Exazerbationen und die Reduktion von Exazerbationen durch die Mepolizumab-Behandlung zurückzuführen.

Die SIRIUS-Studie hatte darüber hinaus das explizite Ziel einer Optimierung der OCS-Dosierung nach vorgegebenen Kriterien.

Demzufolge war im Rahmen beider Studien eine patientenindividuelle Therapieeskalation jederzeit möglich und ist bei Bedarf auch erfolgt (<sup>20</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 5.26; <sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 5.27; <sup>15</sup>Kornmann 2015).

Alle Patienten hatten damit 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 mit Begleitmedikationen eskaliert. Somit wurden alle möglichen Therapie-Eskalationen gemäß der ZVT bereits vor und auch während der Studie ausgeschöpft und eine unzureichende Therapie nicht fortgeführt (<sup>15</sup>Kornmann 2015).

Somit wurden den Patienten zu keinem Zeitpunkt in den Studien Therapieoptionen, die über die untersuchte Studienmedikation Mepolizumab hinausgingen, vorenthalten. Den MENSA- und SIRIUS-Patienten standen demnach alle Asthma-Medikamente zur Verfügung, die sie auch vor Studienbeginn bereits erhalten haben.

Der in beiden Studien beobachtete Placeboeffekt, wie er insbesondere bei weniger objektivierbaren Kriterien wie dem patientenrelevanten Endpunkt SGRQ aufgetreten ist, ist nicht überraschend und wurde bereits in anderen placebokontrollierten klinischen Studien in der Indikation Asthma für Endpunkte dieser Kategorie beobachtet (<sup>22</sup>Joyce et al. 2000). Dieses ist z.B. auf die enge Monitorierung durch den Prüfarzt und die kontinuierliche Ermutigung zur Therapietreue im klinischen Studiensetting zurückzuführen (<sup>23</sup>Buhl et al. 2002). In beiden pivotalen Studien mussten die Patienten tägliche Eintragungen in ihr elektronisches Tagebuch vornehmen, das mit einer integrierten Alarmfunktion versehen war. Bei einer merklichen Verschlechterung der Symptomatik wurde das Studienzentrum kontaktiert. Der Patient wurden alle 4 Wochen, dem Dosisintervall entsprechend, vom Prüfarzt medizinisch begutachtet.

Trotz des beobachteten Placeboeffektes führt die Behandlung mit Mepolizumab aber zu einer deutlichen Reduktion von klinisch signifikanten Exazerbationen, einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Einsparung von oralen Kortikosteroiden in den mit Mepolizumab behandelten Patienten der beiden pivotalen Studien (<sup>24</sup>Ortega et al. 2014; <sup>25</sup>Bel et al. 2014).

## **5. „Ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas: Omalizumab“**

Der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet von Mepolizumab, für die ebenfalls eine Therapie mit Omalizumab (gemäß den EU-Kriterien) in Frage kommt, liegt bei ca. 39% (<sup>26</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 201.07) bzw. bei 24% auf Basis deutscher Patienten

(<sup>26</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 201.15) Die genaue Herleitung dieser Daten findet sich unter Modul 3.2.

Monoklonale Antikörper werden in aller Regel gut vertragen und es bestehen nur geringe Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen. Jedoch ist das Wissen um Arzneimittelwechselwirkungen hinsichtlich Pharmakodynamik und -kinetik und Toxikologie bei der gleichzeitigen Verabreichung verschiedener monoklonaler Antikörpern bisher noch gering und bedarf weiteren Untersuchungen (<sup>27</sup>Zhou, Mascelli 2011). Für Mepolizumab und Omalizumab liegen bisher keine Daten zu Wechselwirkungen vor. Auch auf Grund potentieller immunologischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit monoklonalen Antikörpern ist aus Sicht der guten klinischen Praxis eine gleichzeitige Verabreichung zweier monoklonaler Antikörper nicht sinnvoll. Dies gilt vor allem, wenn es sich bei einem um eine Substanz in der klinischen Entwicklung handelt. Zudem könnten die antientzündlichen Wirkungen von Omalizumab u.U. einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab nehmen (<sup>28</sup>Menzella et al. 2015). Darüber hinaus hat Omalizumab bei allergischem Asthma einen Effekt auf die Eosinophilenzahlen im Blut (<sup>29</sup>Massanari et al. 2010) was bei gleichzeitiger Gabe ebenso einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Mepolizumab haben könnte. Daher wurden in beiden pivotalen Studien Patienten, die innerhalb der letzten 130 Tage vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben, ausgeschlossen. Ein ausschließlicher Einsatz von Omalizumab in der Placebo-Gruppe hätte darüber hinaus zu einer Verletzung des Doppelblind-Charakters der Studien und somit zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt.

In der MENSA-Studie wurden insgesamt 13% der Patienten vor der Studie (unter Einhaltung der o.g. Frist von 130 Tagen) mit Omalizumab behandelt. Von diesen Patienten hatte ein großer Teil (75%) die Therapie mit Omalizumab wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen (s. Tabelle 5.21 des Abschlussberichts). In der SIRIUS-Studie wurde bei insgesamt 33% der eingeschlossenen Patienten Omalizumab bereits in der Vorgeschichte angewendet. Von diesen Patienten hatte ebenfalls ein großer Teil (82%) die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen (s. Abschlussbericht, Tabelle 5.22). Für diese Gruppe von Patienten, bei denen von einer IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas auszugehen ist, war eine erneute Therapie mit Omalizumab im Rahmen der SIRIUS-Studie folglich nicht sinnvoll, sodass die verwendete Therapie (ohne Omalizumab) in Einklang mit der ZVT stand („ggf. Omalizumab“). Darüber hinaus stellt die Gabe von Omalizumab gemäß G-BA nur eine weitere Option der ZVT dar. Patienten können aber alternativ auch mit den anderen in der ZVT beschriebenen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation wie z.B. OCS behandelt werden (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Da Omalizumab als ein möglicher Bestandteil der ZVT definiert wurde, wurde zur Untersuchung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab in der Overlap-Population (Patienten, die für eine Therapie sowohl mit Mepolizumab als auch mit Omalizumab in Frage kommen) in Ermangelung einer Head-to-Head Studie, ein indirekter Vergleich zwischen den beiden monoklonalen Antikörpern durchgeführt und im Dossier (im

Abschnitt 4.3.2.1) dargestellt. Dabei wurde der Therapiehinweis zu Omalizumab, wie vom G-BA gefordert, so fern möglich berücksichtigt.

Vor diesem Hintergrund folgt GSK der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Direkte Vergleiche zwischen Mepolizumab als Zusatztherapie zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (OCS) werden in Modul 4 dargestellt. Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Mepolizumab und der möglichen ZVT Omalizumab vor. Da eine gewisse Überlappung (Darstellung in Modul 4) der möglichen schweren Asthma Patienten („allergisches (IgE) und eosinophiles (IL-5) schweres Asthma“), für die beide Wirkstoffe als zusätzliche Therapieoption zu Patienten der Stufe 4 (NVL/GINA) in Frage kommen können, ist der Vergleich aus Sicht von GSK relevant. Daher stellt GSK im Abschnitt 4.3.2.1. zusätzlich Daten zum adjustierten indirekten Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zur Verfügung.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt GSK, wie oben beschrieben, der Bestimmung durch den G-BA.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 26.02.2015 sowie der ergänzenden Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 17.07.2015 entnommen (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

## Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 202-B-055*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 19-2-2013)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-4-2015)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2014-B-121 - Mepolizumab zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 2-6-2015)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Ergänzende Niederschrift zu Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss. (eingesehen am 17-8-2015)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderung 2014-B-121 - Mepolizumab zur Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthma*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 16-11-2015)
6. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf) (eingesehen am 17-6-2015)
7. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. zuletzt geändert: August 2013 (NVL)."  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (eingesehen am 9-4-2014)
8. European Medicines Agency 2014, "Xolair: EPAR - Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf) (eingesehen am 27-2-2015)
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab*, Bundesministerium für Gesundheit. (eingesehen am 27-2-2015)

10. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol: MEA115588 German Value Dossier, Population G-BA target pop. based on the ZVT, Summary of Demographic Characteristics*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 1-12-2015)
11. Merck Serono GmbH 2013, *Fachinformation Decortin*, Merck Serono GmbH. (eingesehen am 26-8-2015)
12. Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., Brown, J. P., Cohen, A., Kim, H. 2013, "A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy", *Allergy Asthma Clin Immunol*, vol. 9, no. 1, p. 30.
13. Walsh, L. J., Wong, C. A., Osborne, J., Cooper, S., Lewis, S. A., Pringle, M., Hubbard, R., Tattersfield, A. E. 2001, "Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease", *Thorax*, vol. 56, no. 4, pp. 279-284.
14. Manson, S. C., Brown, R. E., Cerulli, A., Vidaurre, C. F. 2009, "The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use", *Respiratory medicine*, vol. 103, no. 7, pp. 975-994.
15. Kornmann, O. 2015, *Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Mepolizumab - klinische Prüfung MEA115588 und MEA115575*, Kornmann,O.. (eingesehen am 6-12-2015)
16. Boehringer Ingelheim (BI) 8-9-2014, "Asthma: new indication for Spiriva® (tiotropium) Respimat®\* in the EU may offer millions of adults a significant advance in asthma care"  
[http://newscentre.boehringer-ingelheim.com/dir/news\\_releases/press\\_releases/2014/08\\_september\\_2014\\_asthma.html](http://newscentre.boehringer-ingelheim.com/dir/news_releases/press_releases/2014/08_september_2014_asthma.html) (eingesehen am 5-11-2015)
17. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Spiriva Respimat*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 4-8-2015)
18. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol MEA115575 German Value Dossier, Population G-BA target pop. based on the ZVT, Summary of Demographic Characteristics*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 1-12-2015)
19. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R. 2013, "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma", *European Respiratory Journal* pp. erj02020-2013.
20. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study report)*. (eingesehen am 13-4-2015)
21. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to*

*Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Clinical Study Report).*  
(eingesehen am 24-9-2014)

22. Joyce, D. P., Jackevicius, C., Chapman, K. R., McIvor, R. A., Kesten, S. 2000, "The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis", *Journal of Asthma*, vol. 37, no. 4, pp. 303-318.
23. Buhl, R., Hanf, G., Soler, M., Bensch, G., Wolfe, J., Everhard, F., Champain, K., Fox, H., Thirlwell, J. 2002, "The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma", *European Respiratory Journal*, vol. 20, no. 5, pp. 1088-1094.
24. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.
25. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., Pavord, I. D. 2014, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-1197.
26. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Table 201.01: Summary of Demographic Characteristics (Protocol 201722; Population: G-BA Target Pop. Flag Based on ZVT)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 23-11-2015)
27. Zhou, H., Mascelli, M. A. 2011, "Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions", *Annual review of pharmacology and toxicology*, vol. 51, pp. 359-372.
28. Menzella, F., Lusuardi, M., Galeone, C., Zucchi, L. 2015, "Tailored therapy for severe asthma", *Multidisciplinary respiratory medicine*, vol. 10, no. 1, p. 1.
29. Massanari, M., Holgate, S. T., Busse, W. W., Jimenez, P., Kianifard, F., Zeldin, R. 2010, "Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 2, pp. 188-196.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Asthma ist charakterisiert durch eine variable, episodische Symptomatik (Pfeiffen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) und durch eine variable Limitation des expiratorischen Atemflusses. Sowohl die Symptome als auch die Obstruktion variieren dabei charakteristischerweise in ihrer Ausprägung und über die Zeit und werden in der Regel durch Faktoren wie körperliche Anstrengung, Allergene oder andere Reizfaktoren, Wetterveränderungen oder virale Infekte ausgelöst. Sowohl die Symptomatik als auch die Obstruktion können spontan oder als Folge einer medikamentösen Behandlung wieder abklingen und können auch über Wochen oder Monaten gar nicht auftreten. Andererseits gibt es Patienten die wiederholte Verschlechterungen (Exazerbationen) durchleiden, die mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark sowohl auf das Patientenwohl, aber auch das Gesundheitswesen auswirken (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; <sup>2</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Asthma ist normalerweise mit einer Hyperreagibilität auf direkte oder indirekte Stimuli und einer chronischen Entzündung der Atemwege assoziiert. Beides persistiert normalerweise, selbst wenn aktuell keine Symptome vorliegen und die Lungenfunktion im Normalbereich ist, kann sich aber unter der Behandlung normalisieren (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

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 (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Verschiedene Phänotypen wurden bereits identifiziert. Zu den Häufigsten zählen dabei das allergische Asthma, welches sich meistens in der Kindheit manifestiert und mit einer zurückliegenden und/oder familiären Historie allergischer Erkrankungen wie allergischer Rhinitis, Lebensmittel- oder Arzneimittelallergien. Sputum-Untersuchungen zeigen dabei häufig vor Behandlungsbeginn eine eosinophile Entzündung und diese Patienten sprechen in der Regel gut auf inhalative Kortikosteroide an. Daneben wurde das nicht-allergische Asthma als Phänotyp identifiziert, der bei manchen Erwachsenen nicht mit einer Allergie assoziiert ist und dessen Entzündung neutrophilen, eosinophilen oder paucigranulozytären Ursprungs sein kann. 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. Zudem haben manche übergewichtige Asthmapatienten erhebliche Symptome mit geringer eosinophiler Entzündung (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; <sup>3</sup>Chung et al. 2013).

Da die Schwere des Asthmas durch die einmalige Beurteilung des Patienten bei Erstdiagnose nur schwer bestimmt werden kann, soll diese nach Empfehlung der GINA retrospektiv an Hand der Behandlung, die für die Kontrolle der Symptomatik und von Exazerbationen nötig ist, erfolgen. An Hand der derzeitigen Therapie, die dafür benötigt wird, werden die Patienten in die 5 Stufen (Step 1 - 5) eingeteilt. Da die Symptomatik direkten Einfluss auf das Patientenwohl hat, gilt es, diese zu minimieren. Zudem ist eine schlechte Kontrolle der Symptomatik mit Exazerbationen assoziiert. Neben der Kontrolle der Symptomatik gilt es zudem, Faktoren für eine zukünftige Verschlechterung der Erkrankung, wie Exazerbationen, fixe Obstruktion oder Nebenwirkungen durch entsprechende therapeutische Maßnahmen zu minimieren. Zu Risikofaktoren von Exazerbationen zählen unter anderem eine fixe Obstruktion, schlechte Symptomkontrolle, hoher Gebrauch an Bedarfsmedikation und eosinophile Granulozyten im Blut. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken können, entstehen bei Asthma in der Regel durch den Einsatz oraler Kortikosteroide, der zum Teil auch dauerhaft nötig ist, und/oder durch die lange Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Nach dem Zustand der Kontrolle sollte jeweils bei Präsentation des Patienten auf Basis der Beurteilung des Patientenzustandes eine erneute Überprüfung der Medikation erfolgen, um Nebenwirkungen zu verhindern, aber auch um der Symptomatik und dem Risiko für eine Krankheitsverschlechterung entgegenzuwirken (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Zudem ist es wichtig, zwischen schwerem Asthma und Asthma, welches unkontrolliert verbleibt, weil z.B. die Inhalationstechnik und/oder die Therapieadhärenz unzureichend sind, zu unterscheiden (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

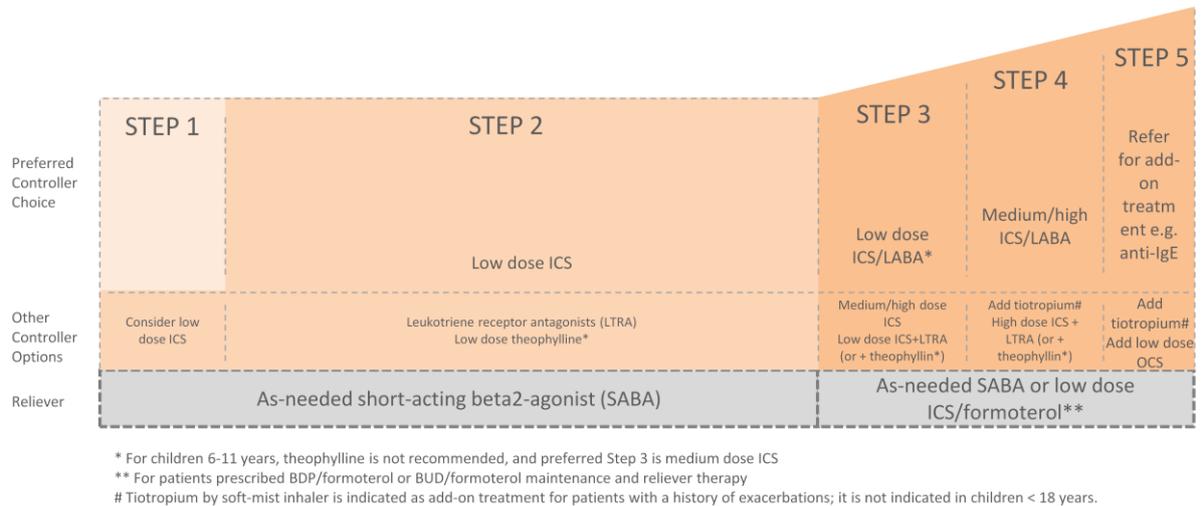


Abbildung 3-3: Stufenweiser Ansatz zur Symptomkontrolle und Minimierung zukünftiger Risiken (Eigene Darstellung nach (1)Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, S. 31)

Die abgelaufene nationale Versorgungsleitlinie hat neben der Asthmakontrolle auch die einzelnen Schweregrade klassifiziert (4)Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

Tabelle 3-2: Klassifikation der Asthma-Schweregrade für Erwachsene nach der nationalen Versorgungsleitlinie (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013)

Die Anwesenheit eines der Symptome reicht aus, um einen Patienten in die entsprechende Kategorie einzuordnen.		
Schweregrad	Kennzeichen vor Behandlung	
	Symptomatik	Lungenfunktion
IV Schwergradig persistierend	Anhaltende tägliche Symptome, Häufige Exazerbationen, Häufig nächtliche Symptome, Einschränkung der körperlichen Aktivität	FEV <sub>1</sub> ≤60% des Sollwertes; Oder PEF ≤60% PBW; PEF-Tagesvariabilität >30%
III Mittelgradig persistierend	Tägliche Symptome; Nächtliche Symptome >1x/Woche; Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen Täglicher Bedarf an inhalativen kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika.	FEV <sub>1</sub> >60% - <80% des Sollwertes; PEF 60-80% PBW; PEF-Tagesvariabilität >30%
II geringgradig persistierend	1x/Woche < Symptome am Tag <1x/Tag; Nächtliche Symptomatik >2x/Monat; Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen.	FEV <sub>1</sub> ≥80% des Sollwertes; Oder PEF ≥80% PBW; PEF-Tagesvariabilität 20 - 30%
I Intermittierend	Intermittierende Symptome am Tage (<1x/Woche); Kurze Exazerbationen (von einigen Stunden bis zu einigen Tagen); Nächtliche Asthmasymptome ≤2x/Monat	FEV <sub>1</sub> ≥80% des Sollwertes; Oder PEF ≥80% PBW; PEF-Tagesvariabilität <20%

Durch Berücksichtigung der aufgeführten Maßnahmen zum Management des Asthmas kann die Mehrheit der Patienten gut behandelt werden. Ein kleiner Prozentsatz (5-10%) der Gesamtpopulation verbleibt jedoch trotz intensivierter Therapie unkontrolliert im Sinne von weiterhin auftretenden Symptomen, schweren und schwerwiegenden Exazerbationen, die orale Kortikosteroide für die Behandlung oder Besuche in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erfordern, und einer fixen Obstruktion (<sup>3</sup>Chung et al. 2013).

Für diese Patienten hat sich die ATS/ERS Task Force auf eine einheitliche Bezeichnung geeinigt. Wenn die Diagnose Asthma bestätigt ist, Komorbiditäten und z.B. mangelnde Adhärenz oder fehlerhafte Inhalationstechnik ausgeschlossen sind, ist schweres Asthma als Asthma definiert, für welches hohe Dosen ICS und weitere Asthmakontrollmedikation und/oder systemische Kortikosteroide benötigt werden, um es kontrolliert zu halten oder welches trotz dieser Therapie unkontrolliert im Sinne von weiterhin auftretenden Symptomen, schweren und schwerwiegenden Exazerbationen, die orale Kortikosteroide für die Behandlung oder Besuche in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erfordern, und es bei einer fixen Obstruktion verbleibt. Bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma handelt es sich um einen Teil von Patienten mit schwerem Asthma, bei dem eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt (<sup>3</sup>Chung et al. 2013).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Patienten, die für Mepolizumab infrage kommen, werden gemäß des Anwendungsgebietes, der Einschätzung des G-BA und der internationalen Empfehlungen zum Management von Asthma der Stufe 4 und 5 der nationalen Versorgungsleitlinie zugeordnet (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Hierfür stehen derzeit folgende Therapieoptionen zur Verfügung (siehe auch 3.2.1, Abbildung 3-3):

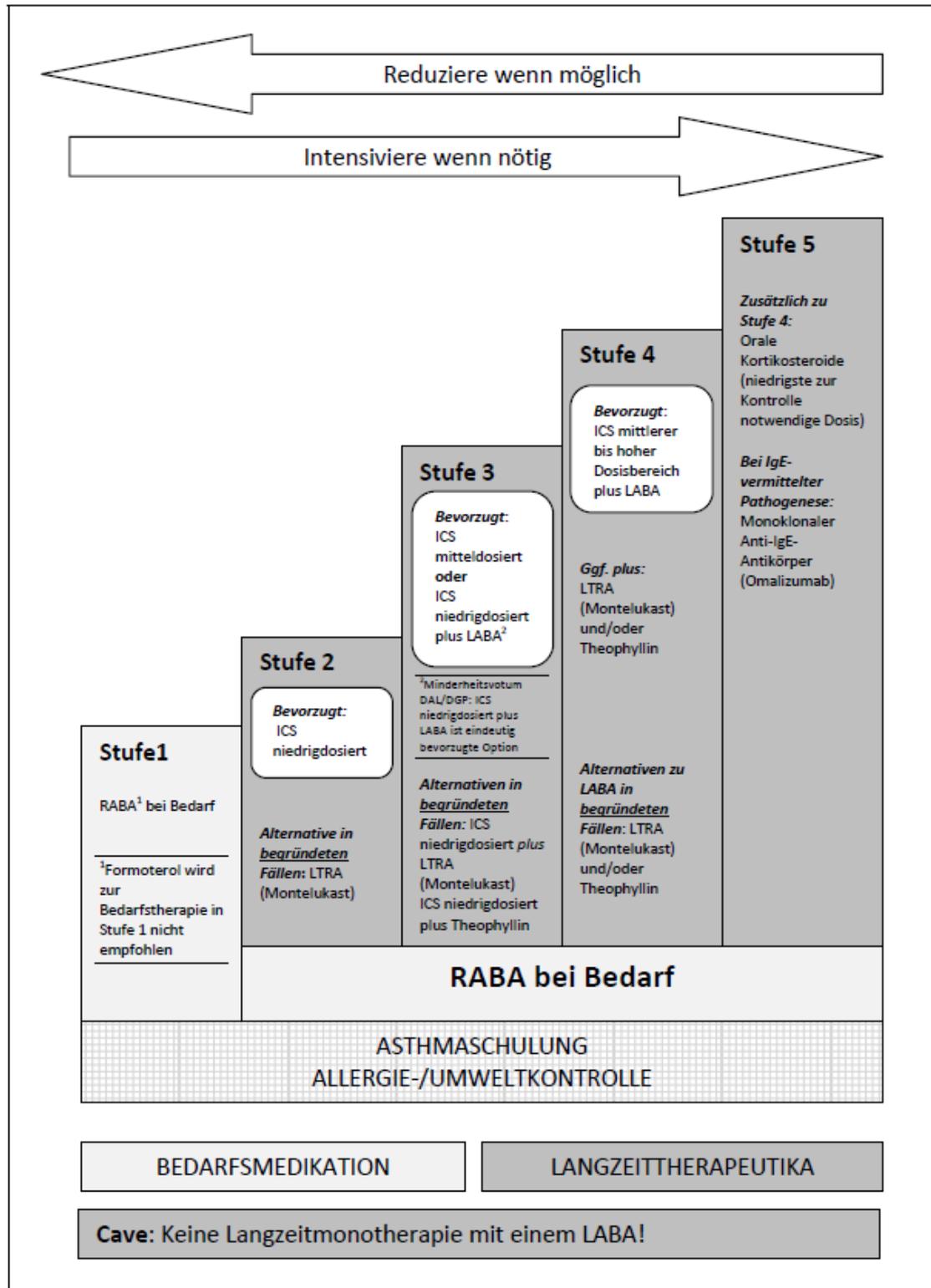


Abbildung 3-4: Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen. Eigene Darstellung nach NVL Asthma Langfassung 2. Auflage, Version 5, Dezember 2009 (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013)

Mit den derzeit verfügbaren Therapien können die Asthmasymptome und die Atemwegsentzündung bei den meisten Patienten wirksam und ausreichend eingestellt werden (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Im Gegensatz hierzu kann bei einem Teil der Asthmapatienten trotz einer angemessenen Therapie, zu der hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und eine zusätzliche Asthmakontrollmedikation gehören, d.h. mindestens eine Therapie der Stufe 4 (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015), die Krankheit nicht kontrolliert werden. Diese Population mit schwerem Asthma leidet unter anhaltenden Symptomen und akuten Exazerbationen des Asthmas (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Auch gemäß Anwendungsgebiet erhalten die Patienten bereits hochdosiertes ICS und LABA, bevor sie eine Therapie mit Mepolizumab erhalten können. Zusätzlich steht in Stufe 4 noch weitere Asthmakontrollmedikation (LTRA oder Theophyllin) zur Verfügung, die patientenindividuell bereits zusammen mit ICS und LABA vor der Therapie mit Mepolizumab zum Einsatz kommen. Seit September 2014 ist zudem Tiotropium in der vorliegenden Indikation zugelassen als *„zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ( $\geq 800 \mu\text{g}$  Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben“* (<sup>6</sup>Boehringer Ingelheim 2014) und somit Stufe 4 und 5 zuzuordnen. Da die NVL 2013 abgelaufen ist, ist Tiotropium dort noch nicht abgebildet, jedoch in der aktuellen GINA zu finden (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Sind die Patienten in der Stufe 4 weiterhin unkontrolliert, sind sie der Stufe 5 zuzuordnen. Innerhalb der Stufe 5 gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen, sondern vielmehr verschiedene Optionen, die jeweils für eine Teilpopulation der Patienten angewendet werden können:

- Omalizumab bei IgE-vermittelter Pathogenese
- oralen Kortikosteroide (OCS).

### **Omalizumab**

Die Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab ist eine Option bei Patienten ab sechs Jahren mit schwerem persistierendem IgE-vermitteltem allergischem Asthma. Dabei müssen die Patienten folgende Einschränkungen aufweisen (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>7</sup>Novartis Pharma 2014):

- positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und
- eingeschränkte Lungenfunktion ( $\text{FEV}_1 < 80\%$ )\* und
- häufige Symptome tagsüber oder nächtliches Erwachen wegen asthmatischer Beschwerden und

- mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA und
- IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich.

\* Dieses Kriterium gilt nur bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Darüber hinaus existiert für Omalizumab ein Therapiehinweis mit Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise. Die Gabe von Omalizumab ist danach nur wirtschaftlich, wenn die Patienten zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen (<sup>8</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010):

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $>1000$  mcg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
  - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.
- Nichtraucher

### Orale Glukokortikoide (OCS)

Die aktuellen Empfehlungen für die Asthmabehandlung zeigen für Patienten mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen nur begrenzte Wahlmöglichkeiten auf. Diese Patienten sind neben oben beschriebener Therapie mit hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden (oral, i.v., i.m.) ausgesetzt. Systemische Kortikosteroide sind zwar für viele Patienten mit schwerem Asthma von Nutzen. Jedoch weisen diese Patienten, zum Teil auch trotz einer Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, häufige Exazerbationen auf. Bei allen Patienten besteht hingegen das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Das Anstreben der Asthmakontrolle sollte daher – wenn immer möglich – ohne systemische Kortikosteroide bzw. sonst mit der niedrigsten

gerade noch wirksamen Dosis erfolgen (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; <sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Innerhalb des schweren Asthmas wurden verschiedene Phänotypen identifiziert (<sup>9</sup>Brusselle et al. 2013; <sup>3</sup>Chung et al. 2013). Für diese steht derzeit nur für die Teilpopulation des Phänotyps des schweren allergischen Asthmas (IgE-vermittelte Pathogenese) eine Therapieeskalation mit Omalizumab zur Verfügung (<sup>7</sup>Novartis Pharma 2014).

Mit Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) kommt nun die erste gezielte Therapieoption als Zusatzbehandlung für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hinzu. Mepolizumab kann bei diesen Patienten deutlich die Rate an Exazerbationen senken, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion dieser Patienten verbessern und eine Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bewirken (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>11</sup>Bel et al. 2014; <sup>12</sup>Ortega et al. 2014).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Prävalenz von Asthma bronchiale

Die aktuellsten Angaben zur Prävalenz von Asthma bronchiale (ICD-10 Ziffer: J45) in Deutschland stammen aus dem Jahr 2012 und wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der GEDA-Studie 2012 (Gesundheit in Deutschland aktuell 2012) (<sup>13</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2013) geschätzt. In dieser Studie wurde eine Querschnittsanalyse einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung durchgeführt.

Im Zuge der GEDA-Studie 2012 wurden zwischen Februar 2012 und März 2013 vom RKI telefonische Befragungen durchgeführt. Hierbei wurden fast 26.000 Personen aus der deutschsprachigen Wohnbevölkerung im Alter von  $\geq 18$  Jahren befragt (<sup>14</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2013). Die rund 100 Fragen zu ihrem Gesundheitszustand und zur Lebenssituation wurden von 19.294 Personen (ca. 74%) beantwortet. Bei positiver Beantwortung der beiden Fragen „Wurde bei Ihnen jemals Asthma bronchiale von einem Arzt festgestellt?“ und „Bestand das Asthma bei Ihnen auch in den letzten 12 Monaten?“, wurde von einem aktuellen Vorliegen von Asthma bronchiale ausgegangen (<sup>13</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2013; <sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015).

9,9% der Personen, die geantwortet haben, gaben an, dass ein Arzt schon einmal Asthma bronchiale bei ihnen diagnostiziert hat. Die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale lag bei 6,3% [95% KI: 5,8%; 6,8%]. Frauen berichteten mit 7,5% [95% KI: 6,8%; 8,3%] häufiger von einer Asthadiagnose als Männer mit 5,0% [95% KI: 4,4%; 5,6%] (vgl. Tabelle 3-3) (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015). Die Ergebnisse sind laut RKI repräsentativ für die erwachsene, deutschsprachige Wohnbevölkerung.

Tabelle 3-3: Prävalenz von Asthma bronchiale nach Geschlecht und Altersgruppen (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015)

	12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale		Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale	
	%	95% KI	%	95% KI
<b>Gesamt</b>	6,3	[5,8; 6,8]	9,9	(9,4; 10,5)
<b>Frauen gesamt</b>	7,5	[6,8; 8,3]	11,5	[10,6; 12,5]
<b>18-29 Jahre</b>	4,7	[3,4; 6,3]	9,1	[7,2; 11,4]
<b>30-44 Jahre</b>	6,2	[4,8; 8,0]	10,2	[8,5; 12,2]
<b>45-64 Jahre</b>	7,8	[6,6; 9,1]	12,3	[10,9; 14,0]
<b>Ab 65 Jahre</b>	9,8	[8,2; 11,5]	13,0	[11,2; 14,9]
<b>Männer gesamt</b>	5,0	[4,4; 5,6]	8,3	[7,5; 9,1]
<b>18-29 Jahre</b>	4,9	[3,5; 6,8]	10,5	[8,6; 12,7]
<b>30-44 Jahre</b>	4,4	[3,3; 5,9]	8,0	[6,6; 9,8]
<b>45-64 Jahre</b>	5,0	[4,1; 6,1]	7,8	[6,8; 9,1]
<b>Ab 65 Jahre</b>	5,6	[4,3; 7,2]	7,4	[6,0; 9,1]

Bei einer systematischen Literaturrecherche, die von Aumann et al. (<sup>16</sup>Aumann et al. 2014; <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014) in der Literaturdatenbank PubMed zur Prävalenz von Asthma bronchiale durchgeführt worden ist, wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Es wurden hierbei 9 Studien identifiziert, die bis auf zwei Studien ausschließlich die Prävalenz von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter untersuchen. Insgesamt lag die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen zwischen 1,8% und 6,34%, sowie die Lebenszeitprävalenz zwischen 6,1% und 8,8%.

Der leichte Unterschied bei den epidemiologischen Daten kann u.a. auf die verschiedenen Erhebungszeiträume, die verwendete Erhebungsmethodik, die Auswahl der Studienpopulation und die jeweils zugrunde gelegte Definition von Asthma bronchiale zurückgeführt werden. Studien, bei denen die Diagnose auf Basis einer ärztlichen Untersuchung erfolgte oder die Prävalenz von Asthmaanfällen untersucht wurde, dokumentieren geringere Werte (<sup>16</sup>Aumann et al. 2014; <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014).

Auf Grund der Aktualität und der Repräsentativität werden im Folgenden die Daten zur 12-Monats-Prävalenz der GEDA-Studie 2012 verwendet (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015).

Zur Schätzung der erwachsenen Personen in der Bundesrepublik wird auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts lag der Bevölkerungsstand zum 31.12.2013 bei rund 67.723.979 erwachsenen Personen (<sup>18</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015).

Unter der Annahme einer 12-Monats-Prävalenz von 6,3% [95% KI: 5,8%-6,8%] (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015) kann von rund 4.266.611 [Untere Grenze: 3.927.991; Obere Grenze: 4.605.231] erwachsenen Personen mit Asthma bronchiale in Deutschland ausgegangen werden.

### **Prävalenz von schwerem Asthma**

Zu dieser Fragestellung konnte keine Publikationen mit deutschen Daten identifiziert werden, so dass die Prävalenz von schwerem Asthma in Deutschland nicht genau angegeben werden kann.

Für die Berechnung der Prävalenz von schwerem Asthma in Deutschland wird auf etablierte Schätzungen zurückgegriffen. Demnach haben zwischen 5% und 10% der Asthmatiker schweres Asthma (<sup>19</sup>Hekking et al. 2015).

Basierend auf rund 4.266.611 [Untere Grenze: 3.927.991; Obere Grenze: 4.605.231] erwachsenen Personen mit Asthma in Deutschland und einem Anteil von Personen mit schwerem Asthma zwischen 5% und 10%, kann von rund 319.996 [Untere Grenze: 196.400; Obere Grenze: 460.524] erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland ausgegangen werden.

Für die Berechnung der o.g. Grenzen wurde ein Maximalansatz gewählt, der die Extremwerte aus beiden Quellen kombiniert. Das bedeutet, dass für die Berechnung der unteren Grenze die untere Grenze der erwachsenen Personen mit Asthma in Deutschland (3.927.991) und die untere Grenze für den Anteil der Personen mit schwerem Asthma (5%) verwendet wurde. Für die Berechnung der oberen Grenze, wurden jeweils die entsprechenden oberen Grenzen herangezogen (4.605.231 und 10%). Für die Berechnung des Mittels wird 7,5% ( $= (10\% + 5\%) / 2$ ) als Anteil der Personen mit schwerem Asthma genutzt.

Auf diesem Ansatz basieren auch die Berechnungen der Unter- und Obergrenzen im Folgenden.

### **Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Die IDEAL-Studie (Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study—the IDEAL Study) (<sup>20</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurde durchgeführt, um den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die für eine Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel geeignet sind, zu bestimmen.

Für die IDEAL-Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2014 bis Mai 2015 (<sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) eine repräsentative Stichprobe von 748 Patienten mit schwerem Asthma untersucht. Davon wurden 623 Patienten, für die folgende Kriterien erfüllt waren, in der Analyse berücksichtigt:

- Verfügbarkeit aller Informationen, die benötigt werden um feststellen zu können, ob der jeweilige Patient für eine Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel in Frage kommt
- Alter  $\geq 18$  Jahre (im Einklang mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Mepolizumab)
- Asthmabehandlung mit mindestens ICS+LABA (im Einklang mit den vom G-BA festgelegten Kriterien für die ZVT)

Die Patienten stammen aus den Vereinigten Staaten (28%), Kanada (26%), Frankreich (20%), Deutschland (17%), Vereinigten Königreich (6%) und Australien (4%). Das Durchschnittsalter in dieser Studie beträgt 51,8 Jahre und der Anteil der Frauen liegt bei 62% (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.01).

Für schweres Asthma wurde hier die Definition der European Respiratory Society/American Thoracic Society verwendet (<sup>3</sup>Chung et al. 2013). Patienten mit schwerem Asthma, die für die Behandlung mit Mepolizumab geeignet sind, wurden im Wesentlichen folgendermaßen definiert:

- Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, definiert durch:  
Eosinophilen Spiegel im Blut von  $\geq 150/\text{mcl}$  bei Behandlungsbeginn oder  $\geq 300/\text{mcl}$  in den letzten 12 Monaten  
UND
- $\geq 2$  Exazerbationen in den letzten 12 Monaten, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden, eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Gemäß Fachinformation ist Nucala<sup>®</sup> (Mepolizumab) als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (<sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) zugelassen. Demnach ergeben sich basierend auf dem Anwendungsgebiet keine Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich des Eosinophilen Spiegels. Möglicherweise wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation leicht unterschätzt.

Der Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die für die Behandlung mit Mepolizumab in Frage kommen, beträgt in der IDEAL-Studie 25,4% [95% KI: 22,0%; 29,0%] (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.06).

Die Daten der deutschen Studienteilnehmer der IDEAL-Studie mit 103 Teilnehmern zeigen, dass 16,5% [95% KI: 9,9%; 25,1%] der Patienten mit schwerem Asthma für die Behandlung mit Mepolizumab geeignet sind (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.14). Somit

kommen rund 52.800 [Untere Grenze: 19.444; Obere Grenze: 115.592] erwachsene Patienten mit schwerem Asthma für eine Behandlung mit Mepolizumab in Deutschland in Frage.

Tabelle 3-4: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz von Asthma in Deutschland

	Anzahl der erwachsene Personen in Deutschland
<b>Asthma bronchiale</b>	Untere Grenze: 3.927.991 <b>Im Mittel:</b> 4.266.611 Obere Grenze: 4.605.231
<b>Schweres Asthma</b>	Untere Grenze: 196.400 <b>Im Mittel:</b> <b>319.996</b> Obere Grenze: 460.524
<b>Zielpopulation</b>	Untere Grenze: 19.444 <b>Im Mittel:</b> <b>52.800</b> Obere Grenze: 115.592

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen

Erwachsene Patienten in der Zielpopulation mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen, werden im Weiteren auch als IgE-Teilpopulation bezeichnet. Diese Patienten sind sowohl für die Behandlung mit Mepolizumab wie auch mit Omalizumab geeignet.

Die Auswahlkriterien für diese Patienten wurden in der IDEAL-Studie (<sup>20</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) im Wesentlichen gemäß der Kriterien des für Omalizumab vorliegenden Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (<sup>8</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010) folgendermaßen definiert:

- $\geq 2$  Exazerbationen in den in den letzten 12 Monaten, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden erfordern ODER eine schwere Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert
- Allergisches Asthma (positiver Hauttest)
- Körpergewicht: 20 kg - 150kg
- Lungenfunktion: FEV<sub>1</sub> % Sollwert <80%

- IgE-Level: 76-1500
- Nichtraucher
- ACQ5  $\geq$ 1

ODER

- Derzeitige Behandlung mit Omalizumab

Der Anteil der Patienten der IgE-Teilpopulation in der Zielpopulation, die auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, beträgt in der IDEAL-Studie 38,6% [95% KI: 31,0%; 46,7%] (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.07).

Bei den Studienteilnehmern aus Deutschland (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.15) liegt der Anteil dieser Patienten in der Zielpopulation, die auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, im Mittel bei 23,5% [95% KI: 6,8%; 49,9%]. Folglich umfasst die IgE-Teilpopulation in Deutschland 12.408 [Untere Grenze: 1.323; Obere Grenze: 57.681] erwachsene Patienten mit schwerem Asthma, die für eine Behandlung sowohl mit Mepolizumab als auch mit Omalizumab geeignet sind.

### **Inzidenz von Asthma bronchiale**

Es existieren eine Vielzahl an Studien zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland. Allerdings fehlen Inzidenzstudien für die erwachsene Bevölkerung (<sup>16</sup>Aumann et al. 2014; <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014). Somit liegen keine verlässlichen Daten zur Abschätzung der Inzidenz vor.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Entwicklung der Prävalenz**

Bezüglich der Prävalenzentwicklung von Asthma bronchiale besteht eine heterogene Datenlage.

Beim Vergleich der Daten zur Asthmaprävalenz aus dem telefonischen Gesundheitssurvey 2003 des RKI (<sup>23</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2004) und der GEDA-Studie 2012 (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015) zeigt sich eine Zunahme der Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale. Die Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale liegt in der GEDA-Studie 2012 mit 9,9% deutlich höher als in dem Telefonischen Gesundheitssurvey 2003 mit 5,7%.

Eine ähnliche Entwicklung der Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale ist beim Vergleich der Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) (<sup>24</sup>Robert-Koch-

Institut (RKI) 2012) und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (<sup>25</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015) aus den Jahren 2008 bis 2011 zu erkennen. Im 10-Jahrestrend war dabei ein Anstieg der Asthmaprävalenz um 2,9 Prozentpunkte (von 5,7% auf 8,6%) zu beobachten (<sup>26</sup>Langen et al. 2013).

Beim Vergleich der Daten aus der GEDA-Studie 2012 und der GEDA-Studie 2010 zeigt sich eine Zunahme der 12-Monats-Prävalenz des Asthmas bronchiale. Die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale liegt in der GEDA-Studie 2012 mit 6,3% [5,8%; 6,8%] höher als in der GEDA-Studie 2010 mit 5,3% [4,9%; 5,7%] (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015; <sup>27</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2014).

Hinsichtlich der Prävalenzentwicklung von Asthma bronchiale gibt es neben Hinweisen auf nicht weiter ansteigende Prävalenzen in Regionen, in denen zuvor ein Anstieg zu verzeichnen war, auch aktuelle Berichte von steigenden Prävalenzen bei Erwachsenen (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015).

Da keine Daten für die Zielpopulation zu dieser Fragestellung zur Verfügung stehen, kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre nur basierend auf Annahmen grob abgeschätzt werden. Es wird angenommen, dass sich die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit in der Zielpopulation analog zu der Veränderung bei Asthma bronchiale verhält.

Basierend auf der GEDA-Studie 2010 und GEDA-Studie 2012 (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015; <sup>27</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2014) wird die Zunahme der Zielpopulation pro Jahr berechnet. Hierbei werden die oben beschriebenen Kalkulationsschritte analog für die GEDA-Studie 2010 durchgeführt.

Tabelle 3-5: Zunahme der Zielpopulation pro Jahr

	Anzahl der erwachsenen Personen in Deutschland nach GEDA-Studie 2010 ( <sup>27</sup> Robert-Koch-Institut (RKI) 2014), Hekking et al. 2014 ( <sup>19</sup> Hekking et al. 2015) und IDEAL-Studie ( <sup>22</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.14)	Anzahl der erwachsenen Personen in Deutschland nach GEDA-Studie 2012 ( <sup>15</sup> Robert-Koch-Institut (RKI) 2015) Hekking et al. 2014 ( <sup>19</sup> Hekking et al. 2015) und IDEAL-Studie ( <sup>22</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.14)
<b>Asthma bronchiale</b>	Untere Grenze: 3.318.476 <b>Im Mittel:</b> 3.589.371 Obere Grenze: 3.860.267	Untere Grenze: 3.927.991 <b>Im Mittel:</b> 4.266.611 Obere Grenze: 4.605.231
<b>Schweres Asthma</b>	Untere Grenze: 165.924 <b>Im Mittel:</b> 269.203 Obere Grenze: 386.027	Untere Grenze: 196.400 <b>Im Mittel:</b> 319.996 Obere Grenze: 460.524
<b>Zielpopulation</b>	Untere Grenze: 16.427 <b>Im Mittel:</b> 44.419 Obere Grenze: 96.893	Untere Grenze: 19.444 <b>Im Mittel:</b> 52.800 Obere Grenze: 115.592
<b>Zunahme der Zielpopulation von 2010 bis 2012</b> (Berechnung: Differenz der Personenzahl in der Zielpopulation nach GEDA-Studie 2012 und der Personenzahl in der Zielpopulation nach GEDA-Studie 2010)	Untere Grenze: 3.018 <b>Im Mittel:</b> 8.381 Obere Grenze: 18.698	
<b>Zunahme der Zielpopulation pro Jahr</b> (Berechnung: Zunahme der Zielpopulation von 2010 bis 2012 geteilt durch 2)	Untere Grenze: 1.509 <b>Im Mittel:</b> 4.191 Obere Grenze: 9.350	

Basierend auf der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels von im Mittel rund 52.800 [Untere Grenze: 19.444; Obere Grenze: 115.592], wäre mit maximal 9.350 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen.

Es ist jedoch zu beachten, dass es Hinweise auf eine nicht weiter ansteigende Prävalenz in Regionen, in denen zuvor ein Anstieg zu verzeichnen war, vorliegen (<sup>15</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2015; <sup>27</sup>Robert-Koch-Institut (RKI) 2014). Deshalb wird als untere Grenze der Schätzung „keine Zunahme der Zielpopulation“ angesehen. Zur Schätzung der oberen Grenze wird von 9.350 zusätzlichen Patienten pro Jahr ausgegangen. Für die mittlere Veränderung wird von 4.675 (=9.350/2) zusätzlichen Patienten pro Jahr ausgegangen.

Tabelle 3-6: Geschätzte Änderung der Zielpopulation in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2020

Zunahme der Prävalenz	Patienten in der Zielpopulation					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Untere Grenze	19.444	19.444	19.444	19.444	19.444	19.444
<b>Mittelwert</b>	52.800	57.475	62.149	66.824	71.498	76.173
Obere Grenze	115.592	124.941	134.290	143.640	152.989	162.338

Folglich könnte die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels in 5 Jahren im Mittel auf 76.173 [Untere Grenze: 19.444; Obere Grenze: 162.338] Patienten anwachsen.

Es wird angenommen, dass sich die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit in der IgE-Teilpopulation, die komplett in der Zielpopulation enthalten ist, analog zu der Veränderung in der Zielpopulation verhält. Auf eine separate Darstellung der Änderung für die IgE-Teilpopulation wurde deshalb verzichtet.

### Entwicklung der Inzidenz

Es existieren eine Vielzahl an Studien zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland. Allerdings fehlen Inzidenzstudien für die erwachsene Bevölkerung (<sup>16</sup>Aumann et al. 2014; <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014). Somit liegen keine verlässlichen Daten zur Abschätzung der Inzidenz und deren Entwicklung vor.

#### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln –*

([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mepolizumab (Nucala®)	Untere Grenze: 19.444  <b>Im Mittel: 52.800</b>  Obere Grenze: 115.592	Untere Grenze: 16.858  <b>Im Mittel: 45.778</b>  Obere Grenze: 100.218

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die deutschen Daten der IDEAL-Studie mit 103 Teilnehmern zeigen, dass 16,5% [95% KI: 9,9%; 25,1%] der Patienten mit schwerem Asthma für die Behandlung mit Mepolizumab geeignet sind (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Table 201.14). Somit kommen rund 52.800 [Untere Grenze: 19.444; Obere Grenze: 115.592] erwachsene Patienten mit schwerem Asthma für eine Behandlung mit Mepolizumab in Deutschland in Frage.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.000 Personen in der GKV versichert (<sup>28</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014). Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 30.06.2012 bei rund 80.399.300 Personen (<sup>29</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,7%.

Folglich kommen rund 45.778 [Untere Grenze: 16.858; Obere Grenze: 100.218] der erwachsene GKV-Versicherte mit schwerem Asthma für eine Behandlung mit Mepolizumab in Deutschland in Frage.

Die IgE-Teilpopulation in Deutschland umfasst 10.758 [Untere Grenze: 1.147; Obere Grenze: 50.009] erwachsene GKV-Versicherte mit schwerem Asthma, die für eine Behandlung sowohl mit Mepolizumab als auch mit Omalizumab geeignet sind.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nucala® (Mepolizumab)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Zielpopulation)	beträchtlich	Untere Grenze: 16.858 <b>Im Mittel: 45.778</b> Obere Grenze: 100.218
Nucala® (Mepolizumab)	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 (IgE-Teilpopulation)	gering	Untere Grenze: 1.147 <b>Im Mittel: 10.758</b> Obere Grenze: 50.009

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-8 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Zielpopulation)

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegt im Mittel bei 45.778 [Untere Grenze: 16.858; Obere Grenze: 100.218].

- IgE-Teilpopulation (vollständig in der Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma enthalten)

Die Anzahl dieser Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegt im Mittel bei 10.758 [Untere Grenze: 1.147; Obere Grenze: 50.009].

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 dargestellt und begründet.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für epidemiologische Daten zu Asthma bronchiale wurde auf die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) und auf eine aktuelle systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed zur Prävalenz von Asthma bronchiale zurückgegriffen (<sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014).

Für epidemiologische Daten zu schwerem Asthma wurde eine PubMed-Literaturrecherche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Search (((((((asthma) AND severe)) OR ((asthma) AND severity))) AND (((epidemiology) OR prevalence) OR incidence) OR frequency)) AND adult) AND (((german) OR germany) OR european) OR europe) Filters: published in the last 10 years; humans.

Bei dieser Literaturrecherche wurden allerdings keine aktuelleren Daten oder Daten mit relevanten Zusatzinformationen identifiziert.

Für die Beschreibung der Erkrankung und der Charakteristika der Zielpopulation und den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde auf die nationale Versorgungsleitlinie (<sup>4</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013), auf die globale Strategie des Asthma-Managements und der Prävention (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015) und auf die Taskforce der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (<sup>3</sup>Chung et al. 2013) zurückgegriffen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

#### Referenzliste

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf) (eingesehen am 17-6-2015)
2. Global Initiative for Asthma (GINA) 19-5-2015, "GINA Online Appendix - Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Appendix\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix_2015_May19.pdf) (eingesehen am 10-12-2015)
3. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R. 2013, "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma", *European Respiratory Journal* pp. erj02020-2013.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. zuletzt geändert: August 2013 (NVL)."  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (eingesehen am 9-4-2014)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-4-2015)
6. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Spiriva Respimat*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 4-8-2015)
7. Novartis Pharma 2014, *Fachinformation Xolair 75 Injektionslösung*, Novartis Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)

8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab*, Bundesministerium für Gesundheit. (eingesehen am 27-2-2015)
9. Brusselle, G. G., Maes, T., Bracke, K. R. 2013, "Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma", *Nature medicine*, vol. 19, no. 8, pp. 977-979.
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Nucala® 100mg*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 3-12-2015)
11. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., Pavord, I. D. 2014, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-1197.
12. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.
13. Robert-Koch-Institut (RKI) 12-3-2013, "Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012 - Gesundheitstrends bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 2003 und 2012"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2012/kapitel\\_gesundheitstrends.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2012/kapitel_gesundheitstrends.pdf?blob=publicationFile)  
(eingesehen am 28-5-2015)
14. Robert-Koch-Institut (RKI) 2013, "Ergebnisbericht GEDA 2012 (Screenshot)"  
<http://www.geda-studie.de/deutsch/ergebnisse/geda-2012.html> (eingesehen am 9-9-2015)
15. Robert-Koch-Institut (RKI) 8-4-2015, "Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" - Asthma bronchiale"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma\\_bronchiale.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma_bronchiale.pdf); (eingesehen am 27-5-2015)
16. Aumann, I., Prenzler, A., Welte, T., Gillissen, A. 2014, "Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland – eine systematische Literaturrecherche", *Pneumologie*, vol. 68, no. 08, pp. 557-567.
17. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. and Deutsche Lungenstiftung e.V. 2014, "Weißbuch Lunge 2014"  
[http://www.sdgp.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/2014/Weissbuch\\_Lunge\\_Leseprobe\\_fuer\\_WEBSITE\\_DGP.pdf?cntmark](http://www.sdgp.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/2014/Weissbuch_Lunge_Leseprobe_fuer_WEBSITE_DGP.pdf?cntmark) (eingesehen am 4-2-2015)
18. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015, "Bevölkerung, Familien, Lebensformen"  
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile> (eingesehen am 28-10-2015)

19. Hekking, P. P., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., Bel, E. H. 2015, "The prevalence of severe refractory asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 135, no. 4, pp. 896-902.
20. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study - the IDEAL Study (201722)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 25-2-2015)
21. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study.the IDEAL Study (CSR 201722)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 7-1-2016)
22. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Table 201.01: Summary of Demographic Characteristics (Protocol 201722; Population: G-BA Target Pop. Flag Based on ZVT)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 23-11-2015)
23. Robert-Koch-Institut (RKI) 2004, *Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen*.  
<http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/gstel03.pdf? blob=publicationFile> (eingesehen am 28-8-2015)
24. Robert-Koch-Institut (RKI) 9-8-2012, "BGS98: Bundes-Gesundheitssurvey 1998"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/bgs98\\_inhalt.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/bgs98_inhalt.html)  
(eingesehen am 1-12-2015)
25. Robert-Koch-Institut (RKI) 9-4-2015, "DEGS1 (2008-2011)"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs\\_w1/degs\\_welle1\\_in halt.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/degs_welle1_in halt.html) (eingesehen am 1-12-2015)
26. Langen, U., Schmitz, R., Steppuhn, H. 2013, "Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland", *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, vol. 56, no. 5-6, pp. 698-706.
27. Robert-Koch-Institut (RKI) 1-8-2014, "Faktenblatt zu GEDA 2010: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010" - Asthma bronchiale"  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/Geda2010/Asthma\\_bronchiale.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/Geda2010/Asthma_bronchiale.pdf? blob=publicationFile) (eingesehen am 28-8-2015)
28. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014, *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln*.  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/ KF2014Bund\\_Januar\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ KF2014Bund_Januar_2014.pdf) (eingesehen am 1-9-2015)
29. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 18-11-2014, "Kapitel 2 Bevölkerung, Familien, Lebensformen aus dem Statistischen Jahrbuch 2014"  
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf;jsessionid =420F6B6D093AB020B1F2C6D22357E773.cae3? blob=publicationFile> (eingesehen am 1-6-2015)

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nucala®	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 4 Wochen	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Fluticason (z.B. Flutide® Diskus® 250 µg bzw. 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-4 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalation ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier- Aerosol 25 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2-4 Sprühstöße zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z.B. Serevent® Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
<b>ICS+LABA Fixkombinationen</b>				
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 160 µg/4,5 µg bzw. 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus® 50 µg /250 µg bzw. 50 µg /500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	einmal täglich als Tablette oral (kontinuierlich)	365	1
Prednisolon (z.B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	einmal täglich als Tablette oral (kontinuierlich)	365	1
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2 Hübe einmal täglich (kontinuierlich)	365	1
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) (in Zyklen)	13-26	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA folgend, wurden aus der Vielzahl zum Festbetrag verfügbaren und damit grundsätzlich als wirtschaftlich anzusehenden ICS/LABA-Fixkombinationen die Wirkstoffkombinationen Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol sowie Salmeterol/Fluticason ausgewählt, da diese explizit in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma von Dezember 2009 empfohlen werden (<sup>1</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Neben den ICS-/LABA-Fixkombinationen wurden zusätzlich jeweils die Monosubstanzen dargestellt, aus denen diese in der NVL empfohlenen Fixkombinationen bestehen. Dementsprechend wurden für die Gruppe der langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) die Wirkstoffe Formoterol und Salmeterol sowie für die Gruppe der inhalativen Kortikosteroide die Wirkstoffe Beclometason, Budesonid und Fluticason dargestellt. Für die oralen Kortikosteroide führt die NVL beispielhaft den Wirkstoff Prednisolon an. An dieser Stelle wurden Prednisolon und Prednison aufgeführt, da der Großteil der Patienten diese oralen Kortikosteroide erhält (<sup>2</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>3</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Die Wirkstoffe Tiotropium und Omalizumab sind weiterhin explizit durch den G-BA definiert worden (<sup>4</sup>Gemeinsamer

Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; <sup>1</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Nucala<sup>®</sup> und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus den oben genannten inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, oralen Kortikosteroiden, Tiotropium und Omalizumab wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Es wurden die Fachinformationen der Originalhersteller herangezogen, da diese maßgeblich für die Generikahersteller sind.

### **Nucala<sup>®</sup>**

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### **Mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)**

Die Dosierungsempfehlung für Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler<sup>®</sup> 0,4 mg/Dosis, Pulver zur Inhalation) liegt in der Behandlung von mittelschwerem und schwerem Asthma für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre bei 2x täglich 1 Inhalation (0,4 mg) (<sup>7</sup>Orion Pharma 2012).

In der Behandlung von Asthma sieht die Fachinformation von Novopulmon<sup>®</sup> 200 µg bzw. Novopulmon<sup>®</sup> 400 µg (Wirkstoff Budesonid) für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre die Inhalation von 200 µg-800 µg ein- bis zweimal täglich vor (<sup>8</sup>Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014).

Für Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre mit schwerem Asthma sieht die Fachinformation von Flutide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> 500 µg zweimal täglich die Inhalation von 500 µg-1000 µg Fluticason vor (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

### **Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)**

Laut Fachinformation wird Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 12 µg (Formoterol) bei Asthma von Erwachsenen über 18 Jahre in der regulären Dosierung als eine Inhalation ein bis zweimal täglich eingesetzt (<sup>10</sup>Astra Zeneca 2015).

In der Behandlung von Asthma bronchiale liegt die Dosierungsempfehlung für Serevent<sup>®</sup> Dosier-Aerosol (25 µg) (Salmeterol) bei erwachsenen Patienten bei zweimal täglich zwei Sprühstößen. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis laut Fachinformation „auf Anweisung des Arztes auf zweimal täglich 4 Sprühstöße erhöht werden“ (<sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

In der Behandlung von Asthma bronchiale liegt die Dosierempfehlung für Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> (50 µg) (Salmeterol) bei erwachsenen Patienten bei zweimal täglicher einer Inhalation. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis laut Fachinformation „auf Anweisung des Arztes auf zweimal täglich zwei Inhalationen erhöht werden“ (<sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### **ICS+LABA Fixkombinationen**

In der Erhaltungstherapie von Asthma bronchiale empfiehlt die Fachinformation von Foster<sup>®</sup> 100 µg/6 µg (Formoterol+Beclometason) erwachsenen Patienten ab 18 Jahre eine ein- bis zweimalige Inhalation zweimal täglich (<sup>12</sup>Chiesi GmbH 2014).

Erwachsene Asthma Patienten ab 18 Jahren sollten laut Empfehlung der Fachinformation zweimal täglich ein- bis zweimal mit der Fixkombination aus Formoterol und Budesonid (z.B. Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 160 µg/4,5 µg) inhalieren. Einige Patienten können bis zu maximal 4 Inhalationen zweimal täglich benötigen (<sup>13</sup>Astra Zeneca 2014).

Erwachsene Asthma Patienten ab 18 Jahren sollten laut Empfehlung der Fachinformation zweimal täglich einmal mit der Fixkombination aus Formoterol und Budesonid (z.B. Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 320 µg/9 µg) inhalieren. Einige Patienten können bis zu maximal zwei Inhalationen zweimal täglich benötigen (<sup>14</sup>Astra Zeneca 2014).

Für die Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason, zum Beispiel Viani<sup>®</sup> 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg, sieht die Fachinformation für erwachsene Asthma Patienten zweimal täglich eine Inhalation vor. Die Stärke Viani<sup>®</sup> 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale (<sup>15</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### **Orale Kortikosteroide (OCS)**

Die oralen Kortikosteroide Prednison (z.B. Decortin<sup>®</sup>) und Prednisolon (Decortin<sup>®</sup> H) können laut Fachinformation bei Asthma bronchiale zusätzlich zu Bronchodilatoren gegeben werden. Dabei ist die Höhe der Dosierung „abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten“. Initial werden relativ hohe Wirkstoffdosen verwendet, die dann im Laufe der Therapie auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis, die im Allgemeinen zwischen täglich 5 bis 15 mg liegt, reduziert werden sollen. „Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich“ (<sup>16</sup>Merck Serono GmbH 2013; <sup>17</sup>Merck Serono GmbH 2014).

### **Tiotropium**

In der Behandlung von Asthma bei Erwachsenen ist die empfohlene Tagesdosis von Tiotropium (Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>) „5 Mikrogramm Tiotropium entsprechend der Inhalation von 2 Hüben“ (<sup>18</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

**Omalizumab**

Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab (Xolair®) wird laut Fachinformation „anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichtes (kg) bestimmt“. Xolair® wird dementsprechend alle 2 oder alle 4 Wochen verabreicht. Pro Verabreichung können 75 bis 600 mg Xolair® benötigt werden (<sup>19</sup>Novartis Pharma 2014).

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN - Daten für eine Dosierungsempfehlung sind nicht verfügbar				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						
subkutane Injektion alle 4 Wochen										
subkutane Injektion alle 2 Wochen										

Abbildung 3-5: Dosierung von Xolair® (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 bzw. 4 Wochen. Eigene Darstellung nach (<sup>19</sup>Novartis Pharma 2014) und (<sup>20</sup>Novartis Pharma 2014)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9 Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nucala®	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 4 Wochen	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Fluticason (z.B. Flutide® Diskus® 250 µg bzw. 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-4 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalation ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier- Aerosol 25 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2-4 Sprühstöße zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z.B. Serevent® Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365
<b>ICS+LABA Fixkombinationen</b>			
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 160 µg/4,5 µg bzw. 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus® 50 µg /250 µg bzw. 50 µg /500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>			
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	einmal täglich als Tablette oral (kontinuierlich)	365
Prednisolon (z.B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	einmal täglich als Tablette oral(kontinuierlich)	365
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>			
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2 Hübe einmal täglich (kontinuierlich)	365
<b>Monoklonale Antikörper</b>			

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE- Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) (in Zyklen)	13-26
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nucala®	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	13	100 ml (in Zyklen)	(13 Zyklen/Jahr * 100 ml/Zyklus)  <b>1.300 ml</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
<i>mitteldosiert</i>				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 2x 200 µg  <b>800 µg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 800 µg/Tag)  <b>292.000 µg</b>
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 200 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 2x 200 µg:  <b>800 µg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 800 µg/Tag)  <b>292.000 µg</b>
Fluticason (z.B. Flutide® 250 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 250 µg  <b>500 µg</b>	$\frac{5}{6}$ * 365 DDD (365 Tage/Jahr * $\frac{5}{6}$ * 600 µg/Tag)  <b>182.500 µg<sup>2</sup></b>
<i>hochdosiert</i>				

<sup>2</sup> Da der tatsächliche Verbrauch von mitteldosiertem Fluticason pro Behandlungstag (500 µg/Tag) nicht der DDD von Fluticason (600 µg/Tag) entspricht, wird der durchschnittliche Jahresverbrauch des Arzneimittels zur Feststellung des tatsächlichen Jahresverbrauchs entsprechend gewichtet ( $500/600 = \frac{5}{6}$ ).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 2x 400 µg:  <b>1600 µg</b>	2*365 DDD (365 Tage/Jahr * 2 * 800 µg/Tag)  <b>584.000 µg<sup>3</sup></b>
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 2x 400 µg:  <b>1600 µg</b>	2*365 DDD (365 Tage/Jahr * 2 * 800 µg/Tag)  <b>584.000 µg<sup>4</sup></b>
Fluticason (z.B. Flutide® 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 500 µg  <b>1000 µg</b>	$\frac{5}{3} * 365$ DDD (365 Tage/Jahr * $\frac{5}{3} * 600$ µg/Tag)  <b>365.000 µg<sup>5</sup></b>
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	1-2x täglich 1-4x  <b>6 µg – 48 µg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 24 µg/Tag)  <b>8760 µg</b>

<sup>3</sup> Da der tatsächliche Verbrauch von hochdosiertem Beclometason pro Behandlungstag (1600 µg/Tag) nicht der DDD von Beclometason (800 µg/Tag) entspricht, wird der durchschnittliche Jahresverbrauch des Arzneimittels zur Feststellung des tatsächlichen Jahresverbrauchs entsprechend gewichtet ( $1600/800 = 2$ ).

<sup>4</sup> Da der tatsächliche Verbrauch von hochdosiertem Budesonid pro Behandlungstag (1600 µg/Tag) nicht der DDD von Budesonid (800 µg/Tag) entspricht, wird der durchschnittliche Jahresverbrauch des Arzneimittels zur Feststellung des tatsächlichen Jahresverbrauchs entsprechend gewichtet ( $1600/800 = 2$ ).

<sup>5</sup> Da der tatsächliche Verbrauch von hochdosiertem Fluticason pro Behandlungstag (1000 µg/Tag) nicht der DDD von Fluticason (600 µg/Tag) entspricht, wird der durchschnittliche Jahresverbrauch des Arzneimittels zur Feststellung des tatsächlichen Jahresverbrauchs entsprechend gewichtet ( $1000/600 = \frac{5}{3}$ ).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	1-2x täglich 1-2x <b>12 µg – 48 µg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 24 µg/Tag) <b>8760 µg</b>
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier-Aerosol 25 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 2-4x <b>100 µg – 200 µg</b>	365 DDD (365 Tage/ Jahr * 100 µg/Tag) <b>36.500 µg</b>
Salmeterol (z.B. Serevent® Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1-2x <b>100 µg – 200 µg</b>	365 DDD (365 Tage/ Jahr * 100 µg/Tag) <b>36.500 µg</b>
Fixkombination ICS+LABA				
<i>mitteldosiert</i>				
Formoterol/ Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 100 µg/6 µg: <b>200 µg/12 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 200 µg/12 µg) <b>73.000 µg/4.380 µg</b>
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 160 µg/4,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1-2x 160 µg/4,5 µg: <b>320 µg/9 µg – 640 µg/18 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 320 µg/9 µg bzw. 640 µg/18 µg) <b>116.800 µg/3.285 µg – 233.600 µg/6.570 µg</b>
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus® 50 µg /250 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 50 µg/250 µg: <b>100 µg/500 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 100 µg/500 µg) <b>36500 µg/182500 µg</b>
<i>hochdosiert</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 100 µg/6 µg:  <b>200 µg/12 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 200 µg/12 µg)  <b>73.000 µg/4.380 µg</b>
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1-2x 320 µg/9 µg:  <b>640 µg/18 µg– 1280 µg/36 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 640 µg/18 µg bzw. 1280 µg/36 µg)  <b>233.600 µg/6.570 µg – 467.200 µg/13.140 µg</b>
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus® 50 µg /500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 1x 50 µg/500 µg:  <b>100 µg/1000 µg</b>	365 Tagesdosen (365 Tage/Jahr * 100 µg/1000 µg)  <b>36.500 µg/365.000 µg</b>
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	einmal täglich <b>5 mg-15 mg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 10 mg/Tag)  <b>3.650 mg</b>
Prednisolon (z.B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	einmal täglich <b>5 mg-15 mg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr * 10 mg/Tag)  <b>3.650 mg</b>
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	1x täglich 2x 2,5 µg  <b>5 µg</b>	365 DDD (365 Tage/Jahr *5 µg)  <b>1.825 µg</b>
Monoklonale Antikörper				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	13-26	alle 2 Wochen 1x 225 mg-600 mg ODER alle 4 Wochen 1x 75 mg-600 mg	365 DDD (365 Tage/Jahr *16 mg)  <b>5.840 mg</b>  Spanne: <b>977,67 mg – 15.642,85 mg</b>

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11/Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus ICS (Beclometason, Budesonid, Fluticason), LABA (Formoterol, Salmeterol), ICS+LABA Fixkombinationen (Formoterol/Beclometason, Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Budesonid), OCS (Prednison, Prednisolon), Tiotropium und Omalizumab wurden den Fachinformationen der jeweiligen Originalhersteller entnommen (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>7</sup>Orion Pharma 2012; <sup>8</sup>Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014; <sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>21</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>10</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>12</sup>Chiesi GmbH 2014; <sup>13</sup>Astra Zeneca 2014; <sup>14</sup>Astra Zeneca 2014; <sup>15</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>16</sup>Merck Serono GmbH 2013; <sup>17</sup>Merck Serono GmbH 2014; <sup>18</sup>Boehringer Ingelheim 2014; <sup>20</sup>Novartis Pharma 2014). Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient wurde die amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland (<sup>22</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2015) im Jahre 2015 herangezogen. Eine *daily defined dose* (DDD) entspricht den angenommenen mittleren täglichen Erhaltungsdosen für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Dabei ist zu beachten, „dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (*prescribed daily dose*, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt“ (<sup>23</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) 2015). Die entnommenen DDD wurden jeweils mit 365 Tagen multipliziert, um den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient zu ermitteln. Um den tatsächlichen Jahresverbrauch pro Patient zu ermitteln, wurden die DDD gegebenenfalls entsprechend gewichtet.

Für Omalizumab (Xolair®) wurde neben der DDD aufgrund der breiten Spanne der möglichen Dosierung auch die untere und obere Grenze des Jahresverbrauchs pro Patient dargestellt. Für Mepolizumab (Nucala®) wurde noch keine DDD definiert; die Angaben zum Verbrauch wurden entsprechend der Fachinformation dargestellt.

Die Wirkstärken der inhalativen Kortikosteroide wurden gemäß der durch den G-BA definierten ZVT und den Therapieempfehlungen der NVL und GINA so dargestellt, dass zwischen einer mittleren und hohen Dosierung unterschieden werden kann (vgl. Äquivalenztabelle nach (<sup>1</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013) und (<sup>24</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Tabelle 3-12: Äquivalenz ICS Tagesdosen für Erwachsene (eigene Darstellung nach NVL 2009, S. 43 und GINA 2015, S. 32)

	mittlere Dosis[µg]	hohe Dosis [µg]
Beclometason	>500 - 1000	>1000 - 2000
Budesonid	>400 - 800	>800 - 1600
Fluticason	>250 - 500	>500 - 1000

Der Behandlungsmodus wurde hierzu so gewählt, dass der Verbrauch pro Behandlungstag entweder einer mittleren oder einer hohen Dosierung ICS entspricht. So wurde für die mittlere Dosierung von Beclometason beispielsweise eine Anwendung von 2x täglich 2 Sprühstößen mit einer Wirkstärke von 200 µg unterstellt. Dies stellt einen Verbrauch von 800 µg pro Behandlungstag dar (mittlere Dosis ICS), wohingegen die 2x tägliche Einnahme eines Sprühstoßes mit einer Wirkstärke von 200 µg lediglich einen Verbrauch von 400 µg pro Behandlungstag darstellen und damit nur einer niedrigen Dosierung ICS entsprechen würde. Für die hohe Dosierung von Beclometason wurde entsprechend die Einnahme von 2x täglich 2 Sprühstößen mit einer Wirkstärke von 400 µg unterstellt (=1600 µg/Behandlungstag). Die Auswahl von Wirkstärke und Behandlungsmodus in der Darstellung von Budesonid wurden analog zur Auswahl für Beclometason getroffen. Für die mittlere Dosierung Fluticason wurde die 2x täglich einmalige Inhalation von Fluticason 250 µg gewählt. Für die hohe Dosierung wurde die 2x täglich einmalige Inhalation von Fluticason 500 µg der 2x täglich zweifachen Inhalation von Fluticason 250 µg vorgezogen, da Fluticason in der höheren Wirkstärke geringere Jahrestherapiekosten für die GKV verursacht (Lauer-Taxe, Stand: 01.12.2015).

Die offizielle DDD liegt für Beclometason bei 0,8 mg, für Budesonid bei 0,8 mg und für Fluticason bei 0,6 mg (<sup>23</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) 2015). Der Verbrauch von mitteldosiertem ICS liegt für Budesonid und Beclometason damit auf der offiziellen DDD. Der Verbrauch von hochdosiertem ICS liegt für Beclometason und Budesonid gemäß der Äquivalenztabelle darüber und wurde entsprechend gewichtet in Tabelle 3-11 dargestellt.

Der Verbrauch von Fluticason liegt nach Äquivalenztabelle für die mittlere Dosierung ICS leicht unter und für die hohe Dosierung ICS über der offiziellen DDD und wurde ebenfalls dementsprechend gewichtet in Tabelle 3-11 dargestellt.

In der Darstellung der ICS/LABA-Fixkombinationen wurde soweit möglich ebenfalls zwischen einer hohen und einer mittleren Dosierung unterschieden. Die Fixkombinationen Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler®) und Fluticason/Salmeterol (z.B. Viani® Diskus®) sind jeweils in drei verschiedenen Wirkstärken auf dem deutschen Markt verfügbar, welche einer niedrigen, mittleren sowie hohen Dosierung von ICS/LABA entsprechen. Entsprechend wurden jeweils die mittlere und hohe Wirkstärke in Tabelle 3-11 dargestellt. Formoterol/Beclometason (z.B. Foster®) ist lediglich in einer Wirkstärke auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar und wurde deswegen mit dieser Wirkstärke sowohl unten den mittel-, als auch unter den hochdosierten ICS/LABA-Fixkombinationen aufgeführt. Da sich die DDD der ICS/LABA-Fixkombinationen jeweils auf die LABA-Komponente beziehen, die Unterscheidung in eine mittlere und hohe Dosierung jedoch auf Basis der ICS-Komponente erfolgt, wurde der durchschnittliche Jahresverbrauch der ICS/LABA-Fixkombinationen durch Multiplikation des jeweiligen Verbrauchs pro Behandlungstag mit der Anzahl Behandlungstage pro Jahr ermittelt.

Für die oralen Kortikosteroide wird die Einnahme einer täglichen Erhaltungsdosis zwischen 5 mg und 15 mg angenommen. Dies entspricht den Empfehlungen aus den Fachinformationen zu Prednison und Prednisolon. In diesen wird ausgeführt, dass die Höhe der Dosierung einerseits von der Art und Schwere der Erkrankung sowie vom individuellen Ansprechen des Patienten abhängig ist, andererseits speziell bei chronischen Erkrankungen oft eine Langzeitbehandlung mit einer niedrigen Erhaltungsdosis erforderlich ist. Diese niedrige Erhaltungsdosis liegt laut Fachinformation im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg Prednison bzw. Prednisolon täglich (<sup>16</sup>Merck Serono GmbH 2013; <sup>17</sup>Merck Serono GmbH 2014). Weiterhin liegen die Patienten der beiden Studien MENSA und SIRIUS mit einer mittleren täglichen OCS-Dosis von 13,7 mg bzw. 12,8 mg und einer Median Dosis von 10 mg bei Baseline innerhalb dieser definierten Spanne (<sup>2</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>3</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und*

*§ 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Mepolizumab Nucala® 100 mg, 1St., PZN: 11 329 803)	1957,12€	1846,85€ [1,77 <sup>b</sup> ; 108,50 <sup>c</sup> ]
Mepolizumab Nucala® 100 mg, 3St., PZN: 11 329 849)	5756,74€	5429,47€ [1,77 <sup>b</sup> ; 325,50 <sup>c</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Inhalative Kortikosteroide (ICS)		
mitteldosiert		
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg, PZN: 06 101 819)	65,52 <sup>a</sup>	59,44 [1,77 <sup>b</sup> ; 4,31 <sup>c</sup> ]
Budesonid (z.B. Novopulmon® 200 µg, PZN: 04 972 941 )	67,66 <sup>a</sup>	61,41 [1,77 <sup>b</sup> ; 4,48 <sup>c</sup> ]
Fluticason (z.B. Flutide® forte 250 µg, PZN: 07 534 213)	51,68 <sup>a</sup>	46,69 [1,77 <sup>b</sup> ; 3,22 <sup>c</sup> ]
hochdosiert		
Beclometason (z.B. Cyclocaps Beclometason 400 µg, PZN: 02 417 939)	60,39 <sup>a</sup>	54,71 [1,77 <sup>b</sup> ; 3,91 <sup>c</sup> ]
Budesonid (z.B. Novopulmon® 400 µg, PZN: 06 966 229)	63,53 <sup>a</sup>	57,60 [1,77 <sup>b</sup> ; 4,16 <sup>c</sup> ]
Fluticason (z.B. Flutide® forte 500 Diskus®, PZN: 00 240 402)	45,22 <sup>a</sup>	40,74 [1,77 <sup>b</sup> ; 2,71 <sup>c</sup> ]
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg, PZN: 08859058)	62,97 <sup>a</sup>	57,09 [1,77 <sup>b</sup> ; 4,11 <sup>c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 12 µg, PZN: 08859058)	86,18 <sup>a</sup>	78,46 [1,77 <sup>b</sup> ; 5,95 <sup>c</sup> ]
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier- Aerosol 25 µg, PZN: 07 533 076)	79,22 <sup>a</sup>	72,05 [1,77 <sup>b</sup> ; 5,40 <sup>c</sup> ]
Salmeterol (z.B. Serevent® Diskus® 50 µg, PZN: 08 652 498)	76,36 <sup>a</sup>	69,42 [1,77 <sup>b</sup> ; 5,17 <sup>c</sup> ]
<b>Fixkombinationen ICS+LABA</b>		
<b>mitteldosiert</b>		
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100/6 µg, PZN: 06 729 452)	179,23 <sup>a</sup>	164,15 [1,77 <sup>b</sup> ;13,31 <sup>c</sup> ]
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® 160/4,5 µg, PZN: 04 968 201)	210,14 <sup>a</sup>	192,62 [1,77 <sup>b</sup> ; 15,75 <sup>c</sup> ]
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® 50/250 µg, PZN: 03 180 793 )	142,60 <sup>a</sup>	130,42 [1,77 <sup>b</sup> ; 10,41 <sup>c</sup> ]
<b>hochdosiert</b>		
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100/6 µg, PZN: 06 729 452)	179,23 <sup>a</sup>	164,15 [1,77 <sup>b</sup> ;13,31 <sup>c</sup> ]
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® 320/9 µg PZN: 04 968 218)	199,37 <sup>a</sup>	182,70 [1,77 <sup>b</sup> ; 14,90 <sup>c</sup> ]
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® 50/500 µg, PZN: 03 180 818 )	197,15 <sup>a</sup>	180,66 [1,77 <sup>b</sup> ; 14,72 <sup>c</sup> ]
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>		
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg. PZN: 00 262 763 )	16,41 <sup>a</sup>	14,21 [1,77 <sup>b</sup> ; 0,43 <sup>c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Prednisolon (z.B. Decortin <sup>®</sup> H 5 mg, PZN: 00 263 047)	15,10 <sup>a</sup>	13,00 [1,77 <sup>b</sup> ; 0,33 <sup>c</sup> ]
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)		
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg, PZN: 04 913 625)	176,30	165,38 [1,77 <sup>b</sup> ; 9,15 <sup>d</sup> ]
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab 1 St. (Xolair <sup>®</sup> 75 mg, PZN: 09 175 103)	263,67	247,91 [1,77 <sup>b</sup> ; 13,99 <sup>d</sup> ]
Omalizumab 10 St. (Xolair <sup>®</sup> 150 mg, PZN: 09 175 149)	4840,00	4565,09 [1,77 <sup>b</sup> ; 273,14 <sup>d</sup> ]
<sup>a</sup> Festbetrag <sup>b</sup> Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V <sup>c</sup> Herstellerrabatt nach §130a Abs. 3b SGB V <sup>d</sup> Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1a SGB V <sup>e</sup> Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 SGB V		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten (des zu bewertenden Arzneimittels und) der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 01.12.2015 wider und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Taxe). Für Nucala<sup>®</sup> wurden die Preise mit Veröffentlichung zum 01.02.2016 in der Lauer-Taxe am 12.01.2016 an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldet.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung (<sup>25</sup>GKV-Spitzenverband (GKV-SV), Deutscher Apothekerverand (DAV) 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preis moratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach

§130a Absatz 3b SGB V. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

### **Nucala®**

Der AVP für Nucala® 100 mg, 1St., PZN: 11 329 803 beträgt 1957,12€. Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (108,50€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 1846,85€.

Der AVP für Nucala® 100 mg, 3St., PZN: 11 329 849 beträgt 5756,74€. Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (325,50€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 5429,47€.

### **ICS**

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Beclomet Easyhaler® 200 µg beläuft sich auf 65,52€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,31€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 59,44€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Cyclocaps Beclometason 400 µg beläuft sich auf 60,39€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,91€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 54,71€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Novopulmon® 200 µg beläuft sich auf 67,66€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,48€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 61,41€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Novopulmon® 400 µg beläuft sich auf 63,53€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,16€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 57,60€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol beläuft sich auf 51,68€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,22€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 46,69€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide® forte 500 µg Diskus® beläuft sich auf 45,22€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs.

3b SGB V (2,71€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 40,74€.

### **LABA**

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 6 µg beläuft sich auf 62,97€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,11€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 57,09€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 12 µg beläuft sich auf 86,16€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,95€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 78,46€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Serevent<sup>®</sup> Dosier-Aerosol 25 µg beläuft sich auf 79,22€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,40€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 72,05€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> 50 µg beläuft sich auf 76,36€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,17€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 69,42€.

### **LABA+ICS Fixkombinationen**

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Foster<sup>®</sup> 100 µg/6 µg beläuft sich auf 179,23€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (13,31€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 164,15€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Symbicort<sup>®</sup> 160 µg/4,5 µg beläuft sich auf 210,14€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (15,75€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 192,62€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Symbicort<sup>®</sup> 320 µg/9 µg beläuft sich auf 199,37€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (14,90€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 182,70€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Viani<sup>®</sup> 50 µg/250 µg beläuft sich auf 142,60€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (10,41€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 130,42€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Rolenium® 50 µg/500 µg beläuft sich auf 197,15€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (14,72€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 180,66€.

### OCS

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Decortin® 5 mg beläuft sich auf 16,41€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,43€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 14,21€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Decortin® H 5 mg beläuft sich auf 15,10€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,33€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 13,00€.

### Tiotropium

Lediglich der Spiriva® Respimat® ist zur Behandlung des Asthmas zugelassen, nicht der Spiriva® HandiHaler® (<sup>18</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Spiriva® Respimat® beläuft sich auf 176,30€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1a SGB V (9,15€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 165,38€.

### Omalizumab

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Xolair® 150 mg beläuft sich auf 4840,00€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1a SGB V (273,14€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 4565,09€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Xolair® 75 mg beläuft sich auf 263,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1a SGB V (13,99€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 247,91€.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nucala®	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Fluticason (z.B. Flutide® Diskus® 250 µg bzw. 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg bzw. 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier-Aerosol 25 µg bzw. Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
ICS+LABA Fixkombinationen				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 160 µg/4,5 µg bzw. 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus® 50 µg /250 µg bzw. 50 µg /500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Prednisolon (z.B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Gesamt-Serum-IgE-Test	einmalig vor Behandlungsbeginn	einmalig vor Behandlungsbeginn

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Aus der Fachinformation von Nucala<sup>®</sup> gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Aus den Fachinformationen der inhalativen Kortikosteroide (ICS) (Beclometason, Budesonid, Fluticason), oralen Kortikosteroide (OCS) (Prednison, Prednisolon) und Tiotropium ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (<sup>7</sup>Orion Pharma 2012; <sup>8</sup>Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014; <sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>16</sup>Merck Serono GmbH 2013; <sup>17</sup>Merck Serono GmbH 2014; <sup>18</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

Aus den Fachinformationen der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) (Formoterol, Salmeterol) sowie der LABA/ICS-Fixkombinationen (Formoterol/Beclometason, Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) geht hervor, dass bei einer Behandlung mit Beta-2-Agonisten unter Umständen eine schwere Hypokaliämie auftreten kann. Da eine Hypoxie das Risiko für das Auftreten dieser erhöhen kann, ist laut Fachinformation insbesondere bei akutem schwerem Asthma besondere Vorsicht erforderlich. Da die hypokaliämische Wirkung der Beta-2-Agonisten durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika erhöht wird, empfiehlt die Fachinformation den Serumkaliumspiegel zu überwachen. Da die Untersuchung des Kaliumspiegels nach Fachinformation gleichzeitig jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten vorzunehmen ist, werden diese Kosten bei der Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt, dies entspricht z.B. auch dem G-BA Beschluss von Duaklir<sup>®</sup> (<sup>21</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>10</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>12</sup>Chiesi GmbH 2014; <sup>13</sup>Astra Zeneca 2014; <sup>14</sup>Astra Zeneca 2014; <sup>15</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>26</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Aus der Fachinformation zu Omalizumab geht hervor, dass die Behandlung mit Xolair<sup>®</sup> nur bei Patienten in Betracht gezogen werden sollte, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Weiterhin ist Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Xolair<sup>®</sup> in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes und des Körpergewichtes zu bestimmen. Der Serum-IgE-Spiegel muss vor Behandlungsbeginn mit Hilfe eines Gesamt-Serum-IgE-Tests (EBM-Ziffer 32426) ermittelt werden. Für erwachsene Patienten mit einem IgE-Wert <76 I.E./ml empfiehlt die Fachinformation außerdem sicherzustellen, dass die betreffenden Patienten eine eindeutige In-vitro-Reaktivität (RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen. Da dies nicht regelhaft bei allen Patienten vorzunehmen ist, werden letztere Kosten bei der Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen jedoch nicht weiter berücksichtigt. In der Fachinformation wird weiterhin ausgeführt, dass eine erneute Messung des IgE-Spiegels während der Behandlung mit Xolair<sup>®</sup> nicht als Richtwert für die Dosisfestsetzung verwendet werden kann. Deswegen muss die Dosisfestsetzung nach Unterbrechung der Behandlung um weniger als ein Jahr anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung

ermittelt wurden. Eine erneute Bestimmung des Serum-IgE-Spiegels sollte nur dann für eine Dosisfestsetzung erfolgen, wenn die Behandlung mit Xolair<sup>®</sup> für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde. Dementsprechend wird die Anzahl der zusätzlich notwendig werdenden GKV-Leistungen auf einmalig vor Behandlungsbeginn festgelegt. Die Verabreichung von Xolair<sup>®</sup> ist laut Fachinformation nur durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen, die Applikation von Xolair<sup>®</sup> durch den Arzt wird ebenfalls im Rahmen der Grundpauschale abgerechnet und wird folglich in der Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht weiter berücksichtigt (<sup>19</sup>Novartis Pharma 2014; <sup>20</sup>Novartis Pharma 2014).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE (EBM-Ziffer 32426)	4,60

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) unter der Nummer 32426 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 4,60€ zugeordnet (<sup>27</sup>Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2015).

**Geben Sie in Tabelle 3-16 Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7**

*Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und*

*Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nucala®	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid (z.B. Novopulmon® Novolizer® 200 µg bzw. 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Fluticason (z.B. Flutide® Diskus® 250 µg bzw. 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis® Turbohaler® 6 µg bzw. 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Salmeterol (z.B. Serevent® Dosier-Aerosol 25 µg bzw. Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
ICS+LABA Fixkombinationen				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster® 100 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort® Turbohaler® 160 µg/4,5 µg bzw. 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani® Diskus50 µg /250 µg bzw. 50 µg /500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (z.B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Prednisolon (z.B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Gesamt-Serum-IgE-Test	einmalig 4,60€	einmalig 4,60€

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

**Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7**

*Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nucala <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>23.592,34</b>	<b>1.080.010.135,07 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
<i>mitteldosiert</i>			
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler <sup>®</sup> 200 µg, PZN: 06 101 819)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>216,94</b>	<b>9.931.238,62</b>
Budesonid (z.B. Novopulmon <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> 200 µg, PZN:04 972 941)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>149,42</b>	<b>6.840.352,39</b>
Fluticason (z.B. Flutide <sup>®</sup> forte 250 µg, PZN: 07 534 213)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	$170,42 * \frac{5}{6}$ <b>= 142,02</b>	<b>6.501.354,18</b>
<i>hochdosiert</i>			
Beclometason (z.B. Cyclocaps Beclometason 400 µg, PZN: 02 417 939)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	$199,70 * 2$ <b>= 399,40</b>	<b>18.283.731,90</b>
Budesonid (z.B. Novopulmon <sup>®</sup> 400 µg, PZN: 06966229)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	$140,17 * 2$ <b>= 280,34</b>	<b>12.833.372,96</b>
Fluticason (z.B. Flutide <sup>®</sup> forte 500 Diskus <sup>®</sup> , PZN: 00 240 402)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	$148,71 * \frac{5}{3}$ <b>= 247,85</b>	<b>11.346.000,30</b>
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z.B. Oxis <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> 6 µg, PZN: 08 859 041)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>463,05</b>	<b>21.197.467,53</b>
Formoterol (z.B. Oxis <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> 12 µg, PZN: 08 859 058)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>318,21</b>	<b>14.566.968,48</b>

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Salmeterol (z.B. Serevent <sup>®</sup> Dosier-Aerosol 25 µg, PZN: 07 533 076)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>438,32</b>	<b>20.065.516,46</b>
Salmeterol (z.B. Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> 50 µg, PZN: 08 652 498)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>422,30</b>	<b>19.332.051,28</b>
<b>ICS+LABA Fixkombinationen</b>			
<i>mitteldosiert</i>			
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster <sup>®</sup> 100/6 µg, PZN: 06 729 452)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>998,60</b>	<b>45.713.716,81</b>
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort <sup>®</sup> 160/4,5 µg, PZN: 04 968 201)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>781,17</b>	<b>35.760.521,89</b>
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani <sup>®</sup> 50/250 µg, PZN: 09 780 034)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>528,93</b>	<b>24.213.146,95</b>
<i>hochdosiert</i>			
Formoterol/Beclometason (z.B. Foster <sup>®</sup> 100/6 µg, PZN: 06 729 452)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>998,60</b>	<b>45.713.716,81</b>
Formoterol/Budesonid (z.B. Symbicort <sup>®</sup> 320/9 µg, PZN: 04 968 218)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>740,95</b>	<b>33.919.165,24</b>
Salmeterol/Fluticason (z.B. Viani <sup>®</sup> 50/500 µg, PZN: 03 180 818)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>732,66</b>	<b>33.539.609,83</b>
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>			
Prednison (z.B. Decortin <sup>®</sup> 5 mg, PZN: 00 262 763)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>103,74 – 311,22</b>	<b>4.748.991,15 - 14.246.973,45</b>
Prednisolon (z.B. Decortin <sup>®</sup> H 5 mg, PZN: 00 263 047)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>94,93 – 284,79</b>	<b>4.345.841,76 - 13.037.525,28</b>
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>			
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg, PZN: 04 913 625)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>1341,40</b>	<b>61.406.393,03</b>
<b>Monoklonale Antikörper</b>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Omalizumab  Spanne: 75 mg alle 4 Wochen – 600 mg alle 2 Wochen  (Xolair <sup>®</sup> 75 mg PZN: 09 175 103 Xolair <sup>®</sup> 150 mg, PZN: P 09 175 149)	Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<b>3.231,69 - 47.607,37</b>	<b>34.766.525,82 - 512.160.055,72<sup>b</sup></b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: 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. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle 3-18 in als Spanne zwischen den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten angegeben.</p>			

Die Jahrestherapiekosten, die in der GKV pro Patient anfallen, werden für die inhalativen Kortikosteroide (ICS) sowie für die Fixkombinationen aus ICS+LABA der Definition des schweren Asthmas entsprechend sowohl für eine mittlere Dosierung als auch für eine hohe Dosierung angegeben. Dabei ist die mittlere und hohe Dosierung gemäß NVL Asthma wie in Tabelle 3-12 dargestellt definiert.

Für die oralen Kortikosteroide (OCS) wird, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, die Spanne von 5 mg – 15 mg angegeben.

Für Omalizumab ergibt sich die Spanne der Jahrestherapiekosten, die in der GKV pro Patient anfallen aus der minimal möglichen Dosierung von 75 mg alle 4 Wochen und der maximal möglichen Dosierung von 600 mg alle 2 Wochen.

Die Jahrestherapiekosten, die in der GKV pro Patient anfallen ergeben sich dann jeweils aus den in Tabelle 3-13 angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, dividiert durch die in der jeweiligen Packung enthaltenen DDD multipliziert mit 365 Tagen. Im Falle der hochdosierten ICS Beclometason und Budesonid beträgt die tatsächliche tägliche Dosierung das Doppelte der definierten DDD. Aus diesem Grund wurden die wie oben beschrieben berechneten Jahrestherapiekosten zusätzlich mit dem Faktor 2 multipliziert. Im Falle von Fluticason liegt die tatsächliche tägliche Dosierung bei einer mittleren Dosierung etwas unterhalb sowie bei der hohen Dosierung oberhalb der DDD. Deswegen wurden die berechneten Jahrestherapiekosten jeweils entsprechend gewichtet.

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. Ansonsten wurde die Zielpopulation von 45.778 Patienten herangezogen (vgl. 3.2.3).

Aufgrund der Vielfalt der möglichen Kombinationen und Dosierungen wurden in der nachfolgenden Tabelle die minimal und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben.

Tabelle 3-18: Spanne der minimal und maximal möglichen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV pro Patient in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel Gesamtpopulation</b>	
Mepolizumab + ICS hochdosiert +LABA	24.158,40
Mepolizumab + ICS hochdosiert +LABA + OCS hochdosiert + Tiotropium	25.784,59
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<i>Gesamtpopulation</i>	
ICS mitteldosiert + LABA	460,23
ICS hochdosiert +LABA + OCS hochdosiert + Tiotropium	2.192,25
<i>IgE-Teilpopulation</i>	
+ Omalizumab in der niedrigst möglichen Dosis + Gesamt-Serum-IgE-Test + ICS hochdosiert +LABA	3.802,35
+ Omalizumab in der höchst möglichen Dosis + Gesamt-Serum-IgE-Test + ICS hochdosiert +LABA + OCS hochdosiert + Tiotropium	49.804,22

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entsprechend der NVL erfolgt die Behandlung des Asthmas in einem Stufenschema. Nucala<sup>®</sup> kommt bei Patienten der Stufe V zum Einsatz, die zusätzlich zur Standardtherapie mit oralen Steroiden und/oder Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>) behandelt werden bzw. in der Stufe IV, die mit der derzeit verfügbaren Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert sind. Wie unter 3.2.3 beschrieben, kommt für 23,5% der deutschen Studienteilnehmer aus der IDEAL Studie, die für eine Therapie mit Mepolizumab in Frage kommen, auch eine Behandlung mit Omalizumab in Frage.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Weniger als 1% der Nucala<sup>®</sup> Patienten in der MENSA-Studie und 4% in der SIRIUS-Studie brachen die Therapie vorzeitig wegen UE ab (vgl. Kapitel 4.3.1.3.1.10.3). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesen Werten ausgegangen.

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Im Regelfall findet die Verordnung von Nucala<sup>®</sup> im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL Asthma, stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein sehr geringer Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit Nucala<sup>®</sup> behandelt werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), den Fachinformationen, der amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD und eigene Berechnungen herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. zuletzt geändert: August 2013 (NVL)."  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (eingesehen am 9-4-2014)
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study report)*. (eingesehen am 13-4-2015)
3. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Clinical Study Report)*. (eingesehen am 24-9-2014)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-4-2015)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Ergänzende Niederschrift zu Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss. (eingesehen am 17-8-2015)
6. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Nucala® 100mg*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 3-12-2015)
7. Orion Pharma 2012, *Fachinformation Beclomet Easyhaler*, Orion Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)
8. Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014, *Fachinformation Novopulmon Novolizer*, Meda Pharma GmbH & Co. KG. (eingesehen am 19-6-2015)
9. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *Fachinformation Flutide Diskus*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 19-6-2015)
10. Astra Zeneca 2015, *Fachinformation Oxis® Turbohaler® (12 Mikrogramm)*, Astra Zeneca. (eingesehen am 19-6-2015)
11. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Serevent Dosier Aerosol*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 19-6-2015)
12. Chiesi GmbH 2014, *Fachinformation Foster (Druckgasinhalation)*, Chiesi GmbH. (eingesehen am 19-6-2015)
13. Astra Zeneca 2014, *Fachinformation Symbicort 160 Turbohaler*, Astra Zeneca. (eingesehen am 19-6-2015)
14. Astra Zeneca 2014, *Fachinformation Symbicort 320 Turbohaler*, Astra Zeneca. (eingesehen am 19-6-2015)

15. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Viani Diskus*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 31-8-2015)
16. Merck Serono GmbH 2013, *Fachinformation Decortin*, Merck Serono GmbH. (eingesehen am 26-8-2015)
17. Merck Serono GmbH 2014, *Fachinformation Decrothin H Tabletten*, Merck Serono GmbH. (eingesehen am 19-6-2015)
18. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Spiriva Respimat*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 4-8-2015)
19. Novartis Pharma 2014, *Fachinformation Xolair 150 Injektionslösung*, Novartis Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)
20. Novartis Pharma 2014, *Fachinformation Xolair 75 Injektionslösung*, Novartis Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)
21. Astra Zeneca 2015, *Fachinformation Oxis® Turbohaler® (6 Mikrogramm)*, Astra Zeneca. (eingesehen am 14-10-2015)
22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) and Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2015, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Indexes mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015"  
[http://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html) (eingesehen am 14-8-2015)
23. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) 2015, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung"  
[http://www.wido.de/index.php?eID=tx\\_cms\\_showpic&file=uploads%2Fpics%2Fwido\\_arz\\_atc\\_methodik\\_0515.jpg&md5=9e1c310dd3e2d15a57bd9204b707de44e0e51a15&parameters\[0\]=YTo1OntzOjU6IndpZHRoIjtzOjQ6IjgwMG0iO3M6NjoiaGVpZ2h0IjtzOjM6IjYw&parameters\[1\]=MCI7czo3OiJib2R5VGFnIjtzOjg0OiI8Ym9keSBiZ0NvbG9yPSNGRkZGRkYgbGVm&parameters\[2\]=dG1hcmdbj0iMCIgdG9wbWFyZ2luPSIwIiBtYXJnaW53aWR0aD0iMCIgbWFyZ2lu&parameters\[3\]=aGVpZ2h0PSIwIj4iO3M6NToidG10bGUiO3M6ND0iQmlsZCI7czo0OiJ3cmFwIjtz&parameters\[4\]=OjM3OiI8YSBocmVmPSJqYXZhc2NyaXB0OmNsb3NIKCK7Ij4gfCA8L2E%2BIjt9](http://www.wido.de/index.php?eID=tx_cms_showpic&file=uploads%2Fpics%2Fwido_arz_atc_methodik_0515.jpg&md5=9e1c310dd3e2d15a57bd9204b707de44e0e51a15&parameters[0]=YTo1OntzOjU6IndpZHRoIjtzOjQ6IjgwMG0iO3M6NjoiaGVpZ2h0IjtzOjM6IjYw&parameters[1]=MCI7czo3OiJib2R5VGFnIjtzOjg0OiI8Ym9keSBiZ0NvbG9yPSNGRkZGRkYgbGVm&parameters[2]=dG1hcmdbj0iMCIgdG9wbWFyZ2luPSIwIiBtYXJnaW53aWR0aD0iMCIgbWFyZ2lu&parameters[3]=aGVpZ2h0PSIwIj4iO3M6NToidG10bGUiO3M6ND0iQmlsZCI7czo0OiJ3cmFwIjtz&parameters[4]=OjM3OiI8YSBocmVmPSJqYXZhc2NyaXB0OmNsb3NIKCK7Ij4gfCA8L2E%2BIjt9) (eingesehen am 22-6-2015)
24. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf) (eingesehen am 17-6-2015)
25. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) & Deutscher Apothekerverband (DAV) 2013, *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V*. (eingesehen am 23-6-2015)
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 16-7-2015, "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 – Aclidiniumbromid/Formoterol"

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf) (eingesehen am 2-11-2015)

27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 25-6-2015, "Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - 3. Quartal 2015"

[http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Hausarzt\\_20150701\\_OPMBE.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Hausarzt_20150701_OPMBE.pdf) (eingesehen am 8-7-2015)

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>2</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.**

*„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden“ (siehe Abschnitt 4.2 (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).*

*„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“ (siehe Abschnitt 4.2 (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).*

*„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“ (siehe Abschnitt 4.2 (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).*

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für Diagnostik von Mepolizumab.

#### **Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen**

*„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“ (siehe Abschnitt 4.2 (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).*

**Dosierung und Art der Anwendung** (siehe Abschnitt 4.2 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

*„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden.*

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

*Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.*

*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.*

##### Besondere Patientengruppen:

##### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nucala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit ist die Datenlage bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2), weshalb keine Empfehlungen gegeben werden können.*

##### Ältere Patienten

*Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).*

##### Nieren- und Leberfunktionsstörung

*Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).*

##### Art der Anwendung

*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 und die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der*

Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.“

**Gegenanzeigen** (siehe Abschnitt 4.3 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (siehe Abschnitt 4.4 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

„Nucala darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden.

Während der Behandlung kann es zu Asthma-bedingten Nebenwirkungen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert.

Nach Beginn der Therapie mit Nucala wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.

#### Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Nucala traten akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie), auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Parasitäre Infektionen

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.“

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln** (siehe Abschnitt 4.5 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450 Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist

*eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.“*

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** (siehe Abschnitt 4.6 der <sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

#### „Schwangerschaft

*Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.*

*Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.*

*Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.*

#### Stillzeit

*Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.*

*Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.*

#### Fertilität

*Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).“*

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen** (siehe Abschnitt 4.7 der <sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

*„Nucala hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“*

**Nebenwirkungen** (siehe Abschnitt 4.8 der <sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen.*

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

*Insgesamt 915 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma erhielten in klinischen Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen entweder eine subkutane oder intravenöse Dosis von Mepolizumab. In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen der beiden placebokontrollierten Studien bei Patienten aufgeführt, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263).*

*Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)*</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Sehr häufig</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Nasale Kongestion</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Schmerzen im Oberbauch</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Ekzem</i>	<i>Häufig</i>

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<i>Rückenschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)**  Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle  Fieber</i>	<i>Häufig</i>

\* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4.

\*\* Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei placebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle mit Mepolizumab 100 mg subkutan 8 % und mit Placebo 3 %. Diese Ereignisse waren alle nicht schwerwiegend, von leichter bis mäßiger Intensität und die Mehrzahl klang innerhalb von wenigen Tagen wieder ab. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung und im Zeitraum der ersten 3 Injektionen auf. Für nachfolgende Injektionen wurden weniger Ereignisse berichtet. Die am häufigsten berichteten Manifestationen beinhalteten Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Juckreiz und Brennen.

##### Kinder und Jugendliche

Die derzeit für Kinder und Jugendliche verfügbaren Daten aus klinischen Studien reichen nicht aus, um das Sicherheitsprofil von Mepolizumab in dieser Population zu charakterisieren (siehe Abschnitt 5.1). Es wird jedoch erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind.“

**Überdosierung** (siehe Abschnitt 4.9 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

*„Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Mepolizumab vor.*

*Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.*

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

*Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.“*

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung** (siehe Abschnitt 6.4 und 6.3 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

*„Unter 25 °C lagern.*

*Nicht einfrieren.*

*Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*

#### Nach Rekonstitution

*Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde bei Aufbewahrung unter 30 °C für 8 Stunden nachgewiesen.*

*Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt eine mikrobielle Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution in der Verantwortung des Anwenders.“*

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung** (siehe Abschnitt 6.6 der (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015)

*„Nucala enthält kein Konservierungsmittel, die Rekonstitution sollte daher unter aseptischen Bedingungen erfolgen.*

#### Anweisungen zur Rekonstitution

**1. Der Inhalt der Durchstechflasche wird mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert**, wobei vorzugsweise eine 2- bis 3-ml-Spritze und eine 21G-Kanüle verwendet werden. Das sterile Wasser sollte senkrecht auf das Zentrum des lyophilisierten Kuchens gegeben werden. Die Durchstechflasche wird während der Rekonstitution bei Raumtemperatur gehalten und in 15-sekündigen Abständen 10 Sekunden lang vorsichtig in einer kreisförmigen Bewegung geschwenkt, bis sich das Pulver gelöst hat.

*Hinweis: Die rekonstituierte Lösung **darf** während der Rekonstitution **nicht geschüttelt werden**, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann. Die Rekonstitution ist normalerweise innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe des sterilen Wassers abgeschlossen,*

*kann aber auch länger dauern.*

2. *Wird zur Rekonstitution von Nucala ein mechanisches Gerät zum Vermischen verwendet, kann die Rekonstitution bei einer Geschwindigkeit von 450 U/min für höchstens 10 Minuten durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine Geschwindigkeit von 1000 U/min für höchstens 5 Minuten gewählt werden.*
3. *Nach der Rekonstitution muss Nucala vor Gebrauch einer Sichtprüfung auf Partikel und Klarheit unterzogen werden. Die Lösung sollte klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun und frei von sichtbaren Partikeln sein. Kleine Luftbläschen sind jedoch zu erwarten und zulässig. Falls sich Partikel in der Lösung befinden oder die Lösung trübe oder milchig erscheint, muss die Lösung verworfen werden.*
4. *Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, muss sie:*
  - *vor Sonnenlicht geschützt werden*
  - *unter 30 °C gelagert und nicht eingefroren werden*
  - *verworfen werden, wenn sie nicht innerhalb von 8 Stunden nach der Rekonstitution verwendet wird.*

#### **Anweisungen zur Verabreichung**

1. *Bei subkutaner Anwendung sollte vorzugsweise eine 1-ml-Polypropylenspritze mit einer Einwegkanüle von 21G bis 27G x 13 mm verwendet werden.*
2. *Kurz vor der Verabreichung wird 1 ml der rekonstituierten Nucala-Lösung entnommen. Die rekonstituierte Lösung während des Verfahrens nicht schütteln, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann.*
3. *Die 1-ml-Injektion (entsprechend 100 mg Mepolizumab) wird subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke verabreicht.*

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.“*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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 (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2015).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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 (<sup>4</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Mepolizumab (Nucala®) umgesetzt sind (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „VI.1.4 Summary table of risk minimisation measures“ des Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan; in kursiver Schrift sind die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Nucala® eingefügt.)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen und nicht-allergische Reaktionen	<p>Fachinformation Abschnitt 4.4 - <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> führt an:</p> <p><i>Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen</i></p> <p><i>Nach der Verabreichung von Nucala traten akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie), auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen).</i></p> <p>Fachinformation Abschnitt - 4.8 <i>Nebenwirkungen</i> führt „Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)“ und „Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)“ als häufige (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>) Nebenwirkungen an.</p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Fachinformation Abschnitt 4.8, <i>Nebenwirkungen</i>, führt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ als häufige (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>) Nebenwirkung an und listet die häufigsten Symptome, die mit subkutanen Injektionen assoziiert sind: Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Juckreiz und Brennen.</p> <p>Abschnitt 4.8 gibt weiterhin an, dass Reaktionen an der</p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

	<p>Injektionsstelle häufiger in der Gruppe mit Mepolizumab 100 mg subkutan (8 %) als in der Gruppe mit Placebo (3 %) auftraten. Diese Ereignisse waren alle nicht schwerwiegend, von leichter bis mäßiger Intensität und die Mehrzahl klang innerhalb von wenigen Tagen wieder ab. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung und im Zeitraum der ersten 3 Injektionen auf. Für nachfolgende Injektionen wurden weniger Ereignisse berichtet.</p>	
Immunogenität	<p>Fachinformation Abschnitt 5.1 <i>Pharmakodynamische Eigenschaften</i> führt an:</p> <p><i>Immunogenität</i></p> <p><i>Im Einklang mit den potenziell immunogenen Eigenschaften von Protein- und Peptidtherapeutika können Patienten nach einer Behandlung Antikörper gegen Mepolizumab entwickeln. In den placebokontrollierten Studien bildeten 15/260 (6 %) der Patienten, die mit Mepolizumab 100 mg subkutan behandelt wurden, nach Erhalt von mindestens einer Dosis Antikörper gegen Mepolizumab. Bei einem Patienten wurden neutralisierende Antikörper festgestellt. Die anti Mepolizumab Antikörper hatten bei den meisten Patienten keinen erkennbaren Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Mepolizumab und es gab keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen Antikörpertitern und Veränderung der Eosinophilenzahl im Blut.</i></p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Veränderungen in der Immunantwort (Infektionen)	<p>Fachinformation Abschnitt 4.8 <i>Unerwünschte Wirkungen</i> führt Pharyngitis, Infektion der unteren Atemwege und Harnwegsinfektion als häufige (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>) Nebenwirkungen an.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</i></p> <p><i>Parasitäre Infektionen</i></p> <p><i>Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung</i></p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

	<i>ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.</i>	
Veränderungen in der Immunantwort (Malignitäten)	Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.	Keine zusätzlichen Risiko-minimierungsmaßnahmen
Veränderungen in der kardiovaskulären Sicherheit	Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.	Keine zusätzlichen Risiko-minimierungsmaßnahmen
Verstärktes Auftreten von Symptomen nach Beendigung der Behandlung	Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.	Keine zusätzlichen Risiko-minimierungsmaßnahmen
Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	<p>Fachinformation Abschnitt 4.6 <i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i></p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p><i>Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.</i></p> <p><i>Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.</i></p> <p><i>Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.</i></p> <p><i>Stillzeit</i></p> <p><i>Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in</i></p>	Keine zusätzlichen Risiko-minimierungsmaßnahmen

	<p><i>die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesenen wurden.</i></p> <p><i>Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.</i></p> <p><i>Fertilität</i></p> <p><i>Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer anti IL5 Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</i></p>	
<p>Begrenzte Daten bei Patienten &lt;18 Jahre</p>	<p><i>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung gibt an:</i></p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nucala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit ist die Datenlage bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2), weshalb keine Empfehlungen gegeben werden können.</i></p> <p><i>Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften gibt an:</i></p> <p><i>Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei der Behandlung einer Patientenzielgruppe mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde in drei randomisierten, doppelblinden, klinischen Parallelgruppenstudien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren untersucht</i></p> <p><i>In die Studie MEA115588 wurden 25 Jugendliche aufgenommen: 13 Mädchen und 12 Jungen, 9 im Alter von 12 14 Jahren und 16 im Alter von 15 17 Jahren. Von den insgesamt 25 Patienten erhielten 9 Placebo, 9</i></p>	<p>Keine zusätzlichen Risiko-minimierungsmaßnahmen</p>

	<p>erhielten Mepolizumab 75 mg intravenös und 7 erhielten 100 mg subkutan. Unter den Patienten, die Placebo oder Mepolizumab i.v. erhielten, berichteten gleiche Anteile (3/9) klinisch signifikante Exazerbationen; keine Exazerbationen wurden unter den Patienten berichtet, die Mepolizumab subkutan erhielten.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften gibt an:</p> <p>Die Pharmakokinetik von intravenösem Mepolizumab wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse in einer pädiatrischen Studie bei Patienten im Alter von 2-17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis untersucht. Die pharmakokinetischen Parameter von Kindern und Jugendlichen waren bei Kenntnis der Werte Erwachsener nach Berücksichtigung des Körpergewichts größtenteils voraussagbar. Die Pharmakokinetik von Mepolizumab bei jugendlichen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in den Phase-3-Studien stimmte mit der von Erwachsenen überein.</p>	
Begrenzte Daten bei älteren Patienten	<p>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung gibt an:</p> <p>Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften gibt an:</p> <p>Über alle klinischen Studien hinweg liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten von älteren Patienten (<math>\geq 65</math> Jahre alt) vor (<math>n = 90</math>). Die populationspharmakokinetische Analyse ergab jedoch keine Hinweise auf eine Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Mepolizumab in der Altersgruppe von 12 bis 82 Jahren.</p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Patienten mit parasitären Erkrankungen oder mit einem hohen Risiko von parasitären Infektionen	<p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gibt an:</p> <p>Parasitäre Infektionen</p> <p>Eosinophile können in die Immunantwort auf manche</p>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

	<i>Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.</i>	
Begrenzte Daten aus der Langzeit-Sicherheitsbeobachtung der 100 mg subkutan Dosis	Fachinformation Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen gibt an:  <i>Insgesamt 915 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma erhielten in klinischen Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen entweder eine subkutane oder intravenöse Dosis von Mepolizumab.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Mepolizumab benannten hinausgehen, bekannt (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2015).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Anhang I, Anhang IIB-C und Anhang IIIB der Produktinformationstexte von Mepolizumab für die Informationsbeschaffung herangezogen (<sup>1</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>2</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2015). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: 01.5) bei der Informationsbeschaffung verwendet (<sup>4</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Nucala® 100mg*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 3-12-2015)
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Packungsbeilage - Gebrauchsinformation: Information für Anwender (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 23-11-2015)
3. European Medicines Agency (EMA) 13-7-2015, "Nucala - EPAR: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000640/WC500024289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf) (eingesehen am 14-10-2015)
4. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan for Nucala™ (Mepolizumab)*, European Union (EU). (eingesehen am 11-12-2015)