

IQWiG-Berichte – Nr. 385

**Mepolizumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-03
Version: 1.0
Stand: 28.04.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.01.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Anna Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Katrin Nink
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Mepolizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Mepolizumab, Asthma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	17
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	18
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	18
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	18
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	21
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	21
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	21
2.7.2.3.2 Studienpool	23
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	26
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	26
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	26
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	26

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	27
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	27
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	27
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
3	Kosten der Therapie	28
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	28
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	28
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	30
3.2.1	Behandlungsdauer	31
3.2.2	Verbrauch	31
3.2.3	Kosten.....	31
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	33
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	35
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	35
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	36
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
5	Literatur	41
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien	45

Anhang B – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien 48

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) 54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr in den Studien MENSA und INNOVATE	16
Tabelle 4: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
Tabelle 5: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	37
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo.....	45
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo	47
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo.....	48
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ACQ	Asthma Control Questionnaire (Asthma-Kontrollfragebogen)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	langwirksame Bronchodilatoren
KI	Konfidenzintervall
OCS	Oral Corticosteroid (orales Kortikosteroid)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.01.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.01.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

Patientenindividuelle Therapieeskalation

- der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden 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.

Dabei sind die Zulassungen der Arzneimittel sowie das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen, wobei davon ausgegangen wird, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 bis 5 (nach GINA) abgebildet ist.

Der G-BA legt außerdem fest, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichenden Studien wie auch den vorgelegten indirekten Vergleich und die ergänzend vorgelegten weiteren Unterlagen.

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hat der pU 2 RCT eingeschlossen: die Studien MENSA (MEA115588) und SIRIUS (MEA115575). Beide Studien sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

In beiden Fällen handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von 32 Wochen (MENSA) beziehungsweise 24 Wochen (SIRIUS). Eingeschlossen wurden jeweils Patienten ab 12 Jahre mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Die Patienten wurden jeweils zusätzlich zu ihrer bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie zu einer Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo randomisiert.

Dabei sollten die Patienten in der Studie MENSA neben der Studienmedikation ihre bestehende Erhaltungstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und LABA und gegebenenfalls weiteren Therapien bis zum Ende der Studie fortsetzen. Zusätzliche Asthma-Medikation war nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Eine Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS Maintenance) war erlaubt.

In der Studie SIRIUS erhielten hingegen alle Patienten bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hoch dosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation. Ziel der Studie SIRIUS war die Untersuchung des Effektes von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion. Hierfür durchliefen die Patienten vor Randomisierung zunächst eine Optimierungsphase um die OCS-Therapie auf die niedrigste, noch effektive Dosierung zu reduzieren. Nach Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung wurde die OCS-Dosis weiter stufenweise reduziert. Auch in der SIRIUS-Studie war, abgesehen von Notfallmedikation, eine zusätzliche Asthma-Medikation nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig mindestens 3 Monate lang vor der Randomisierung eingenommen wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt, da die geforderten Therapieeskalationen weder vor noch während den Studien ausgeschöpft wurden. So war in beiden Studien jeweils zu Studienbeginn im Kontrollarm neben der zusätzlichen Gabe von Placebo keine Therapieeskalation vorgesehen. Auch während des Studienverlaufs war jeweils in beiden Armen zwar die Gabe von Bedarfsmedikation möglich, der Beginn oder die Eskalation einer Kontrollmedikation war jedoch nicht vorgesehen. Dabei

hätten für die eingeschlossenen Patienten noch verschiedene Optionen einer Therapie- eskalation bestanden. Deswegen sind die Studien MENSA und SIRIUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit verschiedenen von G-BA genannten Optionen, nicht geeignet.

Indirekter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Bei Omalizumab handelt es sich um einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der für Patienten mit zusätzlich IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas infrage kommt. Der Brückenkomparator besteht aus Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Asthmabehandlung.

Der Studienpool des pU umfasst 3 RCT: Die Studie MENSA auf der Mepolizumab-Seite und die Studien INNOVATE und Chanez 2010 auf der Omalizumab-Seite. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Omalizumab nicht relevant, da die Studien auf der Omalizumab-Seite nicht geeignet sind, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

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

Die Studie INNOVATE ist für die Bewertung nicht relevant, da die eingeschlossenen Patienten nur teilweise der vorliegenden Fragestellung entsprechen. So werden im indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Omalizumab 2 Wirkstoffe miteinander verglichen, die für unterschiedliche Patientenpopulationen zugelassen sind. Omalizumab ist für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zugelassen. Mepolizumab ist für die Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthmas zugelassen.

Auf der Mepolizumab-Seite wertet der pU für seine Studie MENSA eine für den Vergleich geeignete Teilpopulation aus: Patienten, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab, als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen. Auf der Omalizumab-Seite des Vergleichs kann der pU eine solche Selektion nicht vornehmen, da ihm für die Studie INNOVATE, wie auch für die anderen Studien auf der Omalizumab-Seite, lediglich Vollpublikationen ohne patientenindividuelle Daten vorliegen. Somit entsprechen die eingeschlossenen Patienten lediglich der Zulassung von Omalizumab aber nicht der von Mepolizumab.

Weitere Untersuchungen

Unter weitere Untersuchungen legt der pU die Studien MEA115661 und DREAM vor, zieht sie jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran, sondern ausschließlich zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien MENSA und SIRIUS

auf einen längeren Zeitraum. Da jedoch die Studien MENSA und SIRIUS nicht zur Bewertung herangezogen werden, sind die im Abschnitt weitere Untersuchungen vorgelegten Studien nicht relevant.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab.

Tabelle 2: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten	patientenindividuelle Therapieeskalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

Patientenindividuelle Therapieeskalation

- der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden 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.

Dabei sind die Zulassungen der Arzneimittel sowie das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen, wobei davon ausgegangen wird, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 bis 5 (nach GINA) [3] abgebildet ist.

Der G-BA legt außerdem fest, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen heranzieht. Zudem sind abweichend von der Festlegung des pU zum indirekten Vergleich auch einfach verblindete oder offene Studien für die Bewertung relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Mepolizumab (Stand zum 02.11.2015)
- bibliografische Recherchen zu Mepolizumab (letzte Suche am 06.11.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 24.11.2015)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.11.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 11.02.2016)
- Suche in Studienregistern zur Vergleichstherapie Omalizumab für den indirekten Vergleich (letzte Suche am 18.02.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung vom pU identifizierten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichenden Studien wie auch den vorgelegten indirekten Vergleich und die ergänzend vorgelegten weiteren Unterlagen. Der Studienpool des pU wird nachfolgend beschrieben und die Gründe, warum die jeweiligen Daten nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind, werden erläutert.

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma identifiziert der pU 2 RCT: die Studien MENSA (MEA115588) [4] und SIRIUS (MEA115575) [5], im Folgenden als MENSA und SIRIUS bezeichnet.

Studie MENSA

Die Studie MENSA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit einer 32-wöchigen Behandlungsdauer. In die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen, die außerdem seit mindestens 12 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) sowie einer weiteren Kontrollmedikation benötigen und zudem im Jahr vor der Studie mindestens 2 Exazerbationen hatten, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) erforderlich machten. Es handelt sich damit um Patienten der Stufen 4 und 5 nach den GINA-Empfehlungen [3]. Ziel der Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab in Dosierungen 75 mg i.v und 100 mg s.c. versus Placebo jeweils alle 4 Wochen.

Dabei sollten die Patienten neben der Studienmedikation ihre bestehende Erhaltungstherapie bis zum Ende der Studie fortsetzen. Zusätzliche Asthma-Medikation war nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen

wurde. Eine OCS Erhaltungstherapie (OCS Maintenance) war erlaubt. Weitere Angaben zur Studie MENSA befinden sich in der Tabelle 8 und Tabelle 9 im Anhang A.

Studie SIRIUS

Die Studie SIRIUS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer. In die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen. Alle Patienten erhielten bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hoch dosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation und entsprechen damit der Stufe 5 der GINA-Empfehlungen [3]. Ziel der Studie SIRIUS war die Untersuchung des Effektes von Mepolizumab in der Dosierung 100 mg s.c. im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion. Mepolizumab und Placebo wurden jeweils zusätzlich zur bereits bestehenden Asthmatherapie verabreicht.

Vor der Randomisierung durchliefen die Patienten eine 3- bis 8-wöchige Optimierungsphase. Dabei wurde die OCS-Therapie wöchentlich, stufenweise auf die niedrigste, noch effektive Dosierung reduziert. Trat nach einer Dosisreduktion eine Verschlechterung der Symptome (Anstieg des Wertes des Asthmakontroll-Fragebogens ACQ-5 um $\geq 0,5$) oder eine Exazerbation auf, so wurde die OCS-Dosis auf das vorherige Dosisniveau zurückgestuft. Die Titration der OCS-Dosierung erfolgte nach einem im Protokoll geplanten Schema.

Nach der Optimierungsphase wurden nur diejenigen Patienten zu den Behandlungsarmen randomisiert, die vor der Randomisierung mindestens 2 Wochen auf der gleichen OCS-Dosierung verbleiben konnten und weitere Randomisierungskriterien bezüglich der Asthma-Symptomatik erfüllten.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten jeweils eine Gabe ihrer verblindeten Studienbehandlung – Mepolizumab oder Placebo, bevor weitere monatliche, stufenweise OCS-Dosisreduktionen fortgeführt wurden. Diese erfolgten ebenfalls nach einem vorgegebenen Titrationsplan. Anschließend sollten die Studienpatienten 4 Wochen auf ihrer letzten OCS-Dosierung zusätzlich zu Erhaltungstherapie und Studienmedikation verbleiben.

Während der gesamten Studie war, abgesehen von Notfallmedikation, eine zusätzliche Asthma-Medikation nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig mindestens 3 Monate lang vor der Randomisierung eingenommen wurde. Weitere Angaben zur Studie SIRIUS befinden sich in Tabelle 8 und Tabelle 9 im Anhang A.

Zusatzauswertungen für die Nutzenbewertung

Für beide Studien wertet der pU jeweils eine Teilpopulation aus, die 94 % (MENSA) bzw. 97 % (SIRIUS) der Studienpopulation umfasst. Dabei schließt der pU wenige Patienten aus, die nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprechen, wie nicht erwachsene Patienten oder Patienten, die nicht bereits eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA erhalten. Diese Vorgehensweise des pU ist adäquat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die Studien MENSA und SIRIUS sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit verschiedenen von G-BA genannten Optionen nicht geeignet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt, da die geforderten Therapieeskalationen weder vor noch während den Studien ausgeschöpft wurden. So war in beiden Studien jeweils zu Studienbeginn im Kontrollarm neben der zusätzlichen Gabe von Placebo keine Therapieeskalation vorgesehen. Auch während des Studienverlaufs war jeweils in beiden Armen zwar die Gabe von Bedarfsmedikation möglich, der Beginn oder die Eskalation einer Kontrollmedikation war jedoch nicht vorgesehen. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation nicht realisiert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, dass bei den Patienten beider Studien alle möglichen Therapieeskalationen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits vor und auch während der Studie ausgeschöpft wurden und damit in den Studien nicht etwa eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, sondern die Patienten die maximal mögliche Therapie erhielten. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt und die Situation nachfolgend für die verschiedenen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erläutert. Die vom G-BA benannten Therapien sind dabei im Therapieschema der GINA für die Therapiestufen 4 und 5 aufgeführt [3].

Möglichkeiten der Therapieeskalation in der Studie MENSA***Therapieeskalation mittels Dosiserhöhung der ICS und LABA***

Eine Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wäre eine Dosiserhöhung der ICS und der LABA. Hierzu gibt der pU an, dass mit der Erfüllung der Einschlusskriterien – ICS-Dosis bei Studieneinschluss $\geq 880 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat oder Vergleichbares bzw. höchste zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land für die ICS/LABA-Fixkombination – die Möglichkeit einer Dosiseskalation für alle Patienten bereits ausgeschöpft war.

In Bezug auf die Dosiseskalation der langfristigen ICS-Erhaltungstherapie wird die Einschätzung des pU geteilt. Jedoch ist gemäß Zulassung eine kurzfristige ICS-Dosiseskalation etwa für Fluticason bis zu $2000 \mu\text{g}/\text{Tag}$ z. B. bei einer Verschlechterung von Symptomen möglich [6]. Diese Art der Therapieeskalation war in der Studie MENSA nicht vorgesehen und es ist nicht ersichtlich, inwiefern sie Studienpatienten nach individueller Erwägung zur Verfügung stand. Somit wird angenommen, dass diese Option einer temporären Therapieeskalation in der Studie MENSA nicht zur Anwendung kam.

Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wäre der Beginn einer (zeitlich begrenzten) systemischen Erhaltungstherapie

mit OCS. OCS waren grundsätzlich in der Studie MENSA als Begleittherapie zugelassen. Gemäß Studienbeschreibung war Begleitmedikation (wie Theophyllin und Antileukotriene) nur dann zulässig, wenn sie in den 3 Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurde. Darüber hinaus geben die Studienunterlagen an, dass OCS-Erhaltungstherapie (OCS Maintenance) erlaubt war. Es bleibt dabei unklar, ob nur die Fortführung bestehender Erhaltungstherapien mit OCS erlaubt war oder ob auch der neue Beginn einer OCS-Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie möglich war.

In der Studie MENSA erhielten ca. 25 % der Patienten eine OCS-Erhaltungstherapie bei Studieneinschluss. Im Laufe der Behandlungsphase stieg der Anteil der Patienten mit OCS-Einnahme an. Es gibt jedoch keine Angaben, ob es sich dabei um OCS als Erhaltungstherapie oder als Exazerbationsbehandlung handelt. Der pU selber führt diesen Anstieg jedoch auf die Behandlung von Exazerbationen zurück und beschreibt auch explizit, dass eine OCS-Gabe zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt war. Bei den Einschlusskriterien der Studien für den indirekten Vergleich (im Abschnitt 4.3.2.1.1.2) beschreibt er andererseits, dass in der Studie MENSA eine stabile OCS-Dosierung während der Studie bestanden habe.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Angaben bleibt daher unklar, ob eine Therapieeskalation durch den Beginn einer OCS-Erhaltungstherapie in der Studie möglich war. Nachvollziehbar ist lediglich, dass OCS für eine kurzfristige Behandlung von Exazerbationen zur Verfügung stand.

Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium

Tiotropium ist seit September 2014 als eine dauerhafte Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA zugelassen [7] und stellt damit eine Möglichkeit zur Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Der pU selbst verweist darauf, dass Tiotropium für das Anwendungsgebiet Asthma erst nach dem Abschluss der Studie MENSA zugelassen wurde. Er gibt an, dass in beiden Studien (MENSA und SIRIUS) die Fortführung einer bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie erlaubt war und folgert daraus, dass keine Beschränkungen bezüglich spezifischer Medikationen, wie Tiotropium vorlagen. Den behandelnden Studienärzten seien vielmehr hinsichtlich Tiotropium alle Möglichkeiten gegeben worden die Patienten optimal zu therapieren. Diese Angabe des pU kann nicht nachvollzogen werden.

In der Studie MENSA erhielten 16 % der Placebo-Patienten bzw. 17 % der Mepolizumab-Patienten bei Studieneinschluss Tiotropium als Begleitmedikation und konnten diese bis zum Ende der Studie fortsetzen. Eine Therapieeskalation mit Tiotropium im Rahmen der Studie war jedoch gemäß Studienplanung nicht möglich. So haben nur wenige Patienten – maximal 6 Patienten im Placebo-Arm und 1 Patient im Mepolizumab-Arm – eine Tiotropium-Therapie während der Studie begonnen. Da die Zulassung von Tiotropium die Einschlusskriterien der Studie MENSA gut abdeckt, ist jedoch anzunehmen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Teil der Studienpatienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre.

Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab

In der Studie MENSA war eine Omalizumab-Gabe während der Studie nicht erlaubt. Auch Patienten die Omalizumab vor weniger als 130 Tagen vor Studienbeginn eingenommen haben wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Damit hat diese Therapieoption den Patienten gar nicht zur Verfügung gestanden. Der pU begründet das damit, dass für die gleichzeitige Verabreichung verschiedener monoklonaler Antikörper noch zu wenige Informationen über mögliche Wechselwirkungen vorlägen. Unabhängig von diesem Argument bedeutet der Ausschluss von Omalizumab, dass für die Patienten in der Vergleichsgruppe diese Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht bestanden hat.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass in die Studie MENSA Patienten eingeschlossen wurden, für die Omalizumab eine geeignete Therapieeskalation gewesen wäre. Auch wenn in der Vergangenheit bereits 13 % der MENSA-Studienpatienten Omalizumab erhalten und zu 75 % diese Therapie wegen Unwirksamkeit abgebrochen haben, bleibt unklar für wie viele weitere Studienpatienten Omalizumab eine geeignete Therapieeskalation hätte darstellen können. Gemäß eigenen Angaben des pU (in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.2) würde circa ein Viertel der eingeschlossenen Patienten für eine Omalizumab-Behandlung infrage kommen.

Studie SIRIUS

Die oben genannten Gründe für eine nicht adäquate Umsetzung der einzelnen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MENSA treffen weitgehend auch auf die Studie SIRIUS zu. Abweichend zur Studie MENSA haben jedoch alle Patienten in der Studie SIRIUS bereits zu Studienbeginn neben hochdosierten ICS und LABA außerdem seit mindestens 6 Monaten eine stabile Therapie mit OCS erhalten. Für diese Patienten würden patientenindividuelle Eskalationsmöglichkeiten der Vergleichstherapie insbesondere in einer zusätzlichen Gabe von Omalizumab oder Tiotropium sowie in einer Dosisanpassung der OCS bestehen.

Wie bereits für die Studie MENSA beschrieben standen auch in der Studie SIRIUS Omalizumab und Tiotropium nicht als Optionen einer Therapieeskalation zur Verfügung. Der pU beschreibt zwar, dass 33 % der Studienpatienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden und von diesen ein großer Teil (82 %) die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen habe. Dennoch ist davon auszugehen, dass in der Studie SIRIUS für Omalizumab geeignete Patienten (beispielsweise geeignete Omalizumab-naive Patienten) und insbesondere auch Patienten, für die Tiotropium infrage käme, eingeschlossen wurden.

Zudem stellt die SIRIUS-Studie eine ganz spezifische Therapiesituation schwerer Asthmapatienten dar, da sie primär auf die Dosisreduktion von OCS abzielt. In der Studie durchliefen die Patienten zunächst eine Optimierungsphase, in der sie in wöchentlichen Schritten auf die niedrigste noch effektive OCS-Dosis eingestellt wurden. Anschließend erfolgte die Randomisierung zu einer Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo, gefolgt von einer weiteren Phase der OCS-Reduktion in einem Abstand von 4 Wochen. In beiden

Anpassungsphasen war jeweils eine Reduktion der OCS-Dosis vorgesehen. Eine Rückkehr zu einer höheren Dosis war dann möglich, wenn sich die Asthma-Symptomatik verschlechterte. Damit haben die Patienten in der Studie SIRIUS im Kontrollarm keine Eskalation, sondern vielmehr eine Reduktion ihrer Asthmatherapie erhalten.

Der pU gibt hingegen an, dass im Rahmen der Studie SIRIUS eine patientenindividuelle Therapieeskalation jederzeit möglich war und bei Bedarf auch erfolgt ist. Hinsichtlich der Gabe von OCS ergänzt er, dass alle SIRIUS-Patienten OCS erhalten haben und im Verlauf der Studie für alle Patienten die Möglichkeit einer Dosisescalation der OCS zur Behandlung von Exazerbationen bestand. Diese Einschätzung, insbesondere hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten der Erhaltungstherapie, lässt sich aus den oben dargestellten Gründen nicht nachvollziehen und spiegelt sich weder im Design noch in der Dokumentation der Begleitmedikation wieder. Dass für die Patienten grundsätzlich noch Optionen einer Therapieeskalation bestehen, wird auch aus den Angaben im Studienbericht deutlich. Danach soll Patienten, die nach Studienende nicht an der Extensionsphase teilnehmen, falls erforderlich eine geeignete Therapiealternative nach Einschätzung des Studienarztes verordnet werden.

Zusammenfassung

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den Studie MENSA und SIRIUS nicht umgesetzt, da im Kontrollarm zu Therapiebeginn keine Therapieeskalation stattgefunden hat. Auch im weiteren Studienverlauf standen keine entsprechenden Möglichkeiten für eine Eskalation im Kontrollarm zur Verfügung. Dabei hätten für die eingeschlossenen Patienten noch verschiedene Optionen einer Eskalation bestanden. Damit sind die beiden Studien MENSA und SIRIUS für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Studienpool: Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab vor. Bei Omalizumab handelt es sich um einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der für Patienten mit zusätzlich IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas infrage kommt. Der pU legt diesen indirekten Vergleich vor, da in seinen direkt vergleichenden Studien kein Omalizumab angewendet werden durfte. Der Brückenkompator besteht aus Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Asthmabehandlung (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Der Studienpool des pU umfasst 3 RCT: Auf der Mepolizumab-Seite schließt er mit der MENSA-Studie eine seiner pivotalen Zulassungsstudien ein. Auf der Omalizumab-Seite schließt er die Studien INNOVATE [8] und Chanaz 2010 [9] ein (siehe Abbildung 1). Darüber hinaus zieht der pU die Studie EXTRA [10] für Sensitivitätsanalysen heran. Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 im Anhang B näher beschrieben.

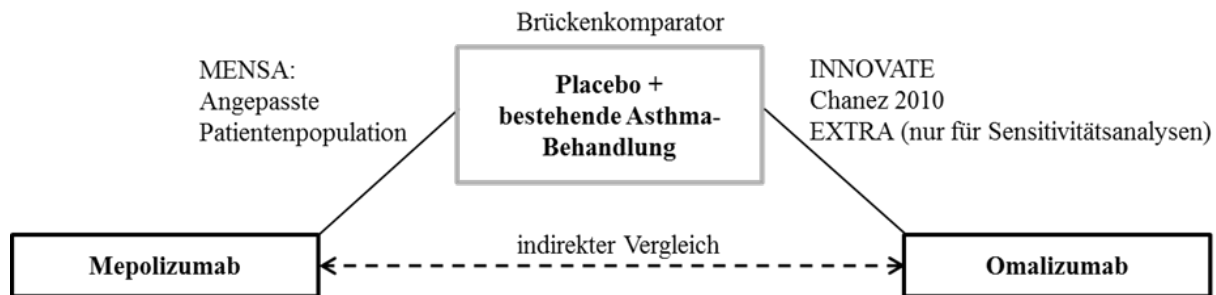


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab

Dabei wertet der pU für seine Studie MENSA eine für den Vergleich geeignete Teilpopulation aus: Patienten, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen.

Die Einschätzung des pU bezüglich der Relevanz der vorgelegten Studien wird nicht geteilt. Die vom pU identifizierten Studien Chanez 2010 und INNOVATE (wie auch die Studie EXTRA für die Sensitivitätsanalysen) sind für die Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Mepolizumab und Omalizumab nicht geeignet.

Die Studie Chanez 2010 erfüllt mit der 16-wöchigen Behandlungsdauer nicht die Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen und wird aus diesem Grund nicht zur Bewertung herangezogen (für Erläuterungen zur Mindeststudiendauer siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Die Studie INNOVATE ist für die Bewertung nicht relevant, da die eingeschlossenen Patienten nur teilweise der vorliegenden Fragestellung entsprechen. So werden im indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Omalizumab 2 Wirkstoffe miteinander verglichen, die für unterschiedliche Patientenpopulationen zugelassen sind. Omalizumab ist für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zugelassen [11]. Mepolizumab ist für die Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthmas zugelassen [12].

Der pU begegnet diesem Problem, indem er in seiner Studie MENSA diejenigen Patienten identifiziert, die für die Behandlung mit beiden Wirkstoffen infrage kommen. Auf der Omalizumab-Seite des Vergleichs kann der pU eine solche Selektion nicht vornehmen, da ihm lediglich Vollpublikationen ohne patientenindividuelle Daten vorliegen. Somit deckt die Studie INNOVATE nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ab, da die eingeschlossenen Patienten lediglich der Zulassung von Omalizumab, aber nicht von Mepolizumab entsprechen. Dies betrifft ebenfalls die übrigen Studien auf der Omalizumab-Seite (Chanez 2010 und EXTRA) wie auch die zunächst zusätzlich identifizierte unverblindete Studie Bousquet 2011 [13], die ansonsten zwar alle Einschlusskriterien erfüllen würde, aber ebenfalls für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Der Anteil der Patienten in den Studien auf der Omalizumab-Seite, die auch für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen ist unbekannt. Dennoch zieht der pU die Studien auf der Omalizumab-Seite für den indirekten Vergleich heran. Er beschreibt selbst im Dossier, dass ihm eine Selektion der relevanten Population nicht möglich war, liefert aber keine weiteren Argumente dafür, warum diese Populationen trotzdem für die vorliegende Fragestellung geeignet sein könnten.

Dabei hat der pU selbst in seiner Studie IDEAL eine Kohorte von Patienten mit schwerem Asthma darauf untersucht, für welche Therapieoptionen sie infrage kommen und aus dieser Studie auch in Modul 3 A seines Dossiers Angaben zur Schätzung der Zielpopulationen für die Behandlung abgeleitet [14,15]. Der Studie lässt sich entnehmen, dass nur ein Teil der Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas (Zulassung Omalizumab) eine eosinophile Inflammation (Zulassung Mepolizumab) aufweist und umgekehrt:

- 38,6 % der Patienten, die für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen, sind für die Behandlung mit Omalizumab geeignet,
- 33,9 % der Patienten, die für eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommen, sind für die Behandlung mit Mepolizumab geeignet.

Unter der Annahme, dass in der Studie INNOVATE eine ähnliche Verteilung der Patientencharakteristika vorlag wie in der Studie IDEAL, würde lediglich circa ein Drittel der in der Studie INNOVATE eingeschlossenen Patienten für die Behandlung mit beiden Wirkstoffen gleichermaßen infrage kommen. Dieser Anteil ist jedoch nicht ausreichend, um die Gesamtpopulation der Studie für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen und zudem ist auch von keiner hinreichenden Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf beiden Seiten des Vergleichs ausgehen.

Darüber hinaus äußert sich der Unterschied der Studienpopulationen in unterschiedlicher Häufigkeit der Exazerbationen im Vorjahr vor dem Screening, was darauf hindeutet, dass die Patienten möglicherweise unterschiedlich schwer erkrankt sind (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr in den Studien MENSA und INNOVATE

Studie Population Behandlungsarm	N	Anzahl Exazerbationen 12 Monate ^a vor Screening Mittelwert (SD)
MENSA		
Relevante Teilpopulation ^b		
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	4,3 (3,3)
Placebo	46	4,0 (3,3)
INNOVATE		
Gesamte Studienpopulation		
Omalizumab	209	2,6 (1,6)
Placebo	210	2,4 (1,1)

a: In der Studie INNOVATE wurde die Anzahl der Exazerbationen in den letzten 14 Monaten vor Screening erfasst.
b: Die Teilpopulation umfasst Patienten, die sowohl für eine Behandlung mit Mepolizumab als auch eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommen.
N: Anzahl behandelter Patienten bzw. relevante Teilpopulation; SD: Standard Deviation

Studienpool: Weitere Untersuchungen

Neben dem direkten und indirekten Vergleich, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ zusätzliche Evidenz vor.

Die vorgelegten Studien MEA115661 [16] und DREAM [17] zieht der pU nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran, sondern ausschließlich zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien MENSA und SIRIUS auf einen längeren Zeitraum. Da jedoch die Studien MENSA und SIRIUS nicht zur Bewertung herangezogen werden, sind auch die im Abschnitt weitere Untersuchungen vorgelegten Studien nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab vor, weder in einem direkten Vergleich noch in einem indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten	patientenindividuelle Therapieeskalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden 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. 	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Diese Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der folgenden Zusatznutzen ableitet.

Für die Gesamtpopulation (alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, inklusive IgE-Population) leitet der pU für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Für die IgE-Population (alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen) leitet der pU für Mepolizumab gegenüber Omalizumab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- 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.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Dabei soll die gesamte verfügbare und publizierte Evidenz erfasst und die klinischen Effekte von Mepolizumab entsprechend der Zulassung bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma dokumentiert werden. Die Nutzenbewertung wird gemäß Angaben des pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Dabei teilt der pU seine Fragestellung in 3 Teilfragestellungen auf, die er unterschiedlichen Studienarten / Abschnitten des Dossiers zuordnet.

- Fragestellung 1 – direkt vergleichende Studien – Gesamtpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (incl. Patienten mit der IgE-vermittelten Pathogenese)
- Fragestellung 2 – indirekter Vergleich — IgE-Teilpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen

- Fragestellung 3 – weitere Untersuchungen: Zusätzliche Untersuchung der Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbationen auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen

Dabei handelt es sich bei den vom pU formulierten Fragestellungen 2 und 3 jeweils um Teilaspekte der Fragestellung 1.

Der pU begründet die gesonderte Betrachtung der IgE-Teilpopulation in einem adjustierten indirekten Vergleich (Fragestellung 2) damit, dass für diesen Teil der Patienten Omalizumab als Vergleichstherapie infrage käme, hierzu aber keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorlägen. Diese Begründung des pU ist nachvollziehbar.

Unabhängig von der Aufteilung des pU erfolgt die vorliegende Bewertung für eine gemeinsame Fragestellung. Sie umfasst sowohl alle Patienten für die Mepolizumab zugelassen ist – einschließlich der Patienten mit schwerem refraktärem Asthma und gleichzeitiger IgE-vermittelter Pathogenese – als auch längere Beobachtungszeiträume, etwa für Exazerbationen. Der Unterteilung der Fragestellung des pU wird damit nicht gefolgt. Dies ist aber ohne inhaltliche Konsequenz, da die Bewertung unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten in den verschiedenen Dossierabschnitten einschließlich des indirekten Vergleichs und der weiteren Untersuchungen erfolgt.

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien, Studien für den indirekten Vergleich sowie für weitere Untersuchungen vor. Den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgende Punkte gefolgt.

Patientenpopulation und Vergleichstherapie

Der pU formuliert hinsichtlich der Populationen für alle Studientypen, dass in dem Fall, dass auch Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, die nicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patientenpopulation entsprechen, dies nicht als Ausschlussgrund angesehen werde. Für Studien für einen direkten Vergleich beschreibt der pU in ähnlicher Weise, dass die Gabe einer von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichenden Therapie ebenfalls nicht als Ausschlussgrund für eine Studien angesehen werde. Dieses Vorgehen ist jedoch nur dann adäquat, wenn in den identifizierten Studien zumindest teilweise Patienten eingeschlossen und eine Vergleichstherapie eingesetzt wurden, die für die vorliegende Fragestellung relevant sind. Dabei muss für die jeweilige Studie geprüft werden, ob der Anteil der relevanten Patienten an der Gesamtpopulation ausreichend groß ist um eine Aussage für die vorliegende Fragestellung machen zu können. Ist dies nicht der Fall, muss eine separate Auswertung für die relevanten Teilpopulationen erfolgen [18].

Intervention

Für weitere Untersuchungen gibt der pU an, Studien mit unterschiedlichen Dosierungen von Mepolizumab – 100 mg s.c. und 75 mg i.v. – einzuschließen, weil beide Dosierungen in Studien mit Mepolizumab im Anwendungsgebiet eingesetzt wurden. Die Dosierung von 75 mg i.v. entspricht jedoch nicht der Zulassung von Mepolizumab [12]. Studien mit dieser Dosierung sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, sofern der pU nicht zeigt, dass die verschiedenen Dosierungen vergleichbare positive und negative Effekte haben [18].

Studiendauer

Entsprechend den Einschlusskriterien des pU sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien sowie Studien für den indirekten Vergleich RCT mit einer Mindestdauer von mindestens 12 Wochen herangezogen werden. Der pU begründet dies damit, dass sich Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen verlässlich dokumentieren ließen und verweist auf eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Asthma bronchiale aus dem Jahr 2007 [19]. Dieser Vorgehensweise des pU wird nicht gefolgt.

Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet, vergleichbar zu anderen chronischen Erkrankungen wie beispielsweise der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung [20].

So wird in den GINA-Empfehlungen zur Asthmatherapie beschrieben, dass der volle Nutzen einer Kontrollmedikation erst nach 3 bis 4 Monaten oder auch später eintreten kann [3]. Auch die European Medicines Agency empfiehlt in der Leitlinie zu klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten, um Aussagen zur längerfristigen Wirkung von Asthma-Kontrollmedikation treffen zu können [21].

Studiendesign

Für den indirekten Vergleich schränkt der pU das Studiendesign auf doppelblinde RCT ein. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung auch einfach verblindete oder nicht verblindete RCT als relevant angesehen. Zwar muss die Interpretation der Ergebnisse unverblindeter Studien mit besonderer Vorsicht, unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen auf Endpunktebene erfolgen [18], dies stellt jedoch keinen Ausschlussgrund per se dar.

Konsequenzen für die Bewertung

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertungen weichen hinsichtlich der Studiendauer und des Studiendesigns von den Einschlusskriterien des pU ab. Dies hat für den indirekten Vergleich Auswirkungen auf die Relevanz der Studie Chanez 2010, deren Dauer lediglich 16

Wochen betrug. Zudem wären für den indirekten Vergleich auch offene Studien relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den direkten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den indirekten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine gemeinsame bibliografische Recherche zu Mepolizumab und Omalizumab durchgeführt.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat den Studienfilter für Embase von Wong [22] in MEDLINE verwendet und nicht den für die Datenbank spezifisch entwickelten und validierten Studienfilter. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich (Modul 4 A, Anhang 4-A2, Tabelle 4-299, Suchzeilen 5-7).

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Mepolizumab und Omalizumab durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum indirekten Vergleich (Mepolizumab und Omalizumab) auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suchen in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCT sind dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Jedoch war die Studienselektion des pU aufgrund der Einschränkung auf doppelblinde Studien nicht geeignet die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurden Suchen zu Mepolizumab und zu Omalizumab in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

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

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für weitere Untersuchungen gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche und Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel hat der pU identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Kommentierung der Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers. Insgesamt liegen keine relevanten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkte Vergleiche

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma umfasst die beiden RCT MENSA und SIRIUS.

Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist damit begründet, dass in den Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht adäquat umgesetzt wurde. Eine ausführliche Beschreibung der beiden Studien und die Begründung, weshalb sie als nicht relevant angesehen werden, befindet sich in Abschnitt 2.3 sowie in Anhang A.

Indirekte Vergleiche

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab bei Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zieht der pU einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Als Brückenkomparator benennt er Placebo zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation (standard of care). Um die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich sicherzustellen, grenzt er dabei auf Studien mit einer stabilen OCS-Dosierung ein. Faktisch handelt es sich bei der patientenindividuellen Therapieeskalation in den eingeschlossenen Studien um eine stabile patientenindividuelle Basistherapie aus hochdosierten ICS und zusätzlicher Kontrollmedikation. Daher wird der Brückenkomparator in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU als Placebo plus bestehende Asthmabehandlung bezeichnet.

Insgesamt umfasst der Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab über den Brückenkomparator Placebo plus bestehende Asthmabehandlung 3 RCT: Auf der Mepolizumab-Seite schließt der pU die Studie MENSA ein. Auf der Omalizumab-Seite schließt er die beiden Studien INNOVATE und Chanez 2010 ein. Darüber hinaus zieht der pU die Studie EXTRA für Sensitivitätsanalysen heran (siehe Abbildung 1).

Der indirekte Vergleich ist jedoch insgesamt nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber Omalizumab abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass die Patienten in den Studien auf der Omalizumab-Seite nur teilweise der Fragestellung entsprechen. Gemäß Fragestellung müssten die eingeschlossenen Patienten sowohl für eine Therapie mit Mepolizumab (schweres refraktäres eosinophiles Asthma) als auch für eine Therapie mit Omalizumab (schweres persistierendes allergisches Asthma) in Frage kommen. Dies hat der pU auf der Mepolizumab-Seite für seine eigene Studie MENSA durch Auswahl einer entsprechenden Teilpopulation umgesetzt. Auf der Omalizumab-Seite war ihm das auf der Basis der vorliegenden Publikationen nicht möglich. Zudem erfüllt die Studie Chanez 2010 mit einer Dauer von 16 Wochen nicht das Mindestkriterium für die Studiendauer von 24 Wochen (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Detaillierte Erläuterungen zu Studiendesigns und den Gründen, warum der indirekte Vergleich für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist, finden sich in Abschnitt 2.3 und Anhang B.

Weitere Untersuchungen

Unter weitere Untersuchungen legt der pU die Studien MEA115661 und DREAM vor, um ergänzend die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Exazerbationen der direkt vergleichenden Studien MENSA und SIRIUS auf einen längeren Zeitraum darzustellen. Er zieht die Ergebnisse selbst jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Da die direkt vergleichenden Studien MENSA und SIRIUS für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind, sind auch die unter weitere Untersuchungen unterstützend vorgelegten Studien nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3).

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

Bei der Studie DREAM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie. In der Studie wurde die vierwöchige Gabe von Mepolizumab in den nicht zulassungskonformen intravenös zu applizierenden Dosierungen 75 mg i.v, 250 mg i.v und 750 mg i.v mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bestehenden Asthma-Therapie über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen verglichen. Die Einschlusskriterien der Studie DREAM entsprechen ansonsten weitgehend denen der Studie MENSA (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU gibt an, dass die Mepolizumab-Dosierung 75 mg i.v. äquivalent mit der zugelassenen Dosis von 100 mg s.c. sei. Dies belegt er mit einem ähnlichen Verlauf der Kurven zur kumulativen Anzahl der Exazerbationen beider Dosierungen in der Studie MENSA, in der beide Dosierungen zum Einsatz kamen.

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

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Mepolizumab gegenüber Omalizumab wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Ihre Ergebnisse werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm für den direkten und indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sowie die weiteren Untersuchungen. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die nicht relevanten Studien MENSA und SIRIUS sowie den ebenfalls nicht relevanten indirekten Vergleich.

Auf Basis der vorgelegten Studien leitet der pU für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für die Teilpopulation der Patienten, die zusätzlich eine IgE-vermittelte Pathogenese des Asthmas aufweisen leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Mepolizumab gegenüber Omalizumab ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Mepolizumab mit der Vergleichstherapie Omalizumab. Diese Begründung des pU ist nachvollziehbar.

Der indirekte Vergleich von Mepolizumab gegenüber Omalizumab ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur Argumentation siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen.

Die Vorlage der weiteren Untersuchungen begründet der pU damit, dass diese geeignet seien die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT MENSA und SIRIUS auf einen längeren Zeitraum zu belegen. Da die beiden RCT jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab nicht geeignet sind, sind folglich auch die unterstützenden weiteren Untersuchungen für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten zu verwenden.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mepolizumab als erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma [12].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein Teil der Patienten mit Asthma trotz Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und weiteren Medikamenten zur Asthmakontrolle unter anhaltenden Symptomen und akuten Exazerbationen leidet. Mit Mepolizumab stehe Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eine neue Zusatzbehandlung zur Verfügung, die helfe, die Rate an Exazerbationen zu senken, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion zu verbessern und die Dosis der oralen Kortikosteroide zu reduzieren.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU sowohl auf öffentlich zugängliche Datenquellen als auch auf eine selbst initiierte Beobachtungsstudie. Er leitet in mehreren Schritten die gesamte Zielpopulation sowie die Teilpopulation der Patienten mit Immunglobulin E (IgE) vermittelter Pathogenese des schweren Asthmas (IgE-Teilpopulation) her:

- 1) Die Grundgesamtheit bilden die erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale in Deutschland. Hierfür zieht der pU die Angaben des Statistischen Bundesamts zum Umfang der deutschen Wohnbevölkerung mit Stand zum 31.12.2013 heran. Demzufolge lebten 67 723 979 erwachsene Personen in Deutschland [23]. Den Anteil der Patienten mit Asthma bronchiale entnimmt der pU den Ergebnissen der Survey-Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell2012“ (GEDA), in deren Rahmen zwischen Februar 2012 und März 2013 vom Robert Koch-Institut fast 26 000 erwachsene Personen telefonisch befragt wurden [24-26]. Die 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale wird demnach auf 6,3 % geschätzt (95 %-KI: [5,8 %; 6,8 %]).
- 2) Für den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma nimmt der pU eine Spannweite von 5 % bis 10 % an. Er gibt an, dass dies etablierten Schätzungen entspreche.
- 3) Den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die für eine Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel infrage kommen, entnimmt der pU der IDEAL-Studie [14,15]. In der vom pU selbst initiierten internationalen Beobachtungsstudie wurden zwischen

Dezember 2014 und Mai 2015 748 Patienten mit schwerem Asthma untersucht. Im Teildatensatz der 103 deutschen Studienteilnehmer liegt der Anteil der Patienten mit refraktärem eosinophilem Asthma bei 16,5 % (95 %-KI: [9,9 %; 25,1 %]). Davon kommen 23,5 % (95 %-KI: [6,8 %; 49,9 %]) auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Betracht (IgE-Teilpopulation).

- 4) Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 86,7 % an und ermittelt eine GKV-Zielpopulation von 45 778 (16 858 bis 100 218) Patienten. Davon entfallen 10 758 (1147 bis 50 009) Personen auf die IgE-Teilpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar; sein Vorgehen weist jedoch einige Mängel auf. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Die im ersten Schritt angesetzte Anzahl der erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale ist mit Unsicherheit behaftet. So entstammen die Angaben der GEDA-Studie [25] der Selbstauskunft befragter Personen und wurden nicht validiert (beispielsweise durch das Vorliegen entsprechender ambulanter oder stationärer Diagnosen oder ärztlicher Untersuchungen). Die aktuellsten Daten des Bundesversicherungsamtes geben für das Jahr 2013 eine Anzahl von 3 658 576 GKV-Patienten mit einer ambulant-validierten Diagnose (gesicherte Diagnose aus mindestens 2 Quartalen) „Asthma bronchiale“ an [27]. Diese Angabe liegt zwar innerhalb der vom pU ermittelten Spannweite, die bei einem GKV-Anteil von 86,7 % von rund 3,4 Mio. bis 4,0 Mio. erwachsenen GKV-Patienten reicht. Die Angaben des Bundesversicherungsamtes schließen jedoch auch Patienten unter 18 Jahren ein, die nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen. Somit handelt es sich bei der angegebenen Prävalenzschätzung der von Asthma bronchiale betroffenen Personen um eine mögliche Überschätzung.

Der im zweiten Schritt angesetzte Anteil der Patienten mit schwerem Asthma ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Der pU gibt an, dass dieser etablierten Schätzungen zufolge bei 5 % bis 10 % liegt. Es ist jedoch unklar, auf welche Grundgesamtheit sich diese Angabe bezieht. Der pU ermittelt im ersten Schritt die Anzahl der Patienten, bei denen die Erkrankung in den vorangegangenen 12 Monaten bestand. Bezieht sich der Anteil jedoch auf die Gesamtheit aller Patienten, die jemals in ihrem Leben an Asthma bronchiale leiden, führt das Vorgehen des pU zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Wie die Ergebnisse der GEDA-Studie zeigen, liegt die Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale mit 9,9 % deutlich über der 12-Monats-Prävalenz von 6,3 % [26].

Die im dritten Schritt angesetzten Anteile basieren lediglich auf 103 deutschen Teilnehmern der IDEAL-Studie. Somit sind sie ebenfalls als unsicher anzusehen. Der pU berücksichtigt diese Unsicherheit dadurch, dass er die jeweiligen 95 %-KI ansetzt. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ergibt sich eine sehr breite Spannweite für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Insgesamt ist die Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation sowie der IgE-Teilpopulation in der vom pU ausgewiesenen Spannweite liegen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Größe der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2021 stabil bleibt oder allenfalls ein geringer Zuwachs von absolut bis zu 9350 Patienten jährlich zu verzeichnen sein wird. Diese beiden plausiblen Annahmen begründet er mit der noch heterogenen Datenlage bezüglich der Prävalenzentwicklung des Asthma bronchiale. So gibt es einerseits Hinweise, dass die Prävalenz nicht weiter steigt in Regionen, die zuvor einen Anstieg zu verzeichnen hatten. Andererseits zeigt sich beim Abgleich der Ergebnisse der GEDA-Studien aus den Jahren 2010 und 2012 [26,28] eine Zunahme der 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale, auf deren Basis der pU den Anstieg der GKV-Zielpopulation errechnet.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie von Mepolizumab eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochwirksamen inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren 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 LABA und ggf. der oralen Kortikosteroide festgelegt.

Der pU stellt die Kosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason, Budesonid, Fluticason
- LABA: Formoterol, Salmeterol
- Fixkombinationen aus ICS + LABA: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol
- orale Kortikosteroide: Prednison, Prednisolon
- Tiotropium
- Omalizumab

Weiterhin sind unter anderem die oralen LABA Clenbuterol und Bambuterol sowie die Fixkombination Fluticason/Vilanterol im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale zugelassen [29-31]. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind mit Ausnahme der für die oralen Kortikosteroide nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,7,11,32-41]. Der pU geht bei allen Präparaten von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus.

Die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht für die oralen Kortikosteroide explizit eine kurzzeitige Anwendung in der niedrigst-wirksamen Dosis vor. Den aktuellen Angaben der Globale Initiative for Asthma (GINA) zufolge sollten orale Kortikosteroide bei einer akuten Verschlechterung des Asthmas üblicherweise für 5 bis 7 Tage in einer Dosierung von bis zu 50 mg pro Tag verabreicht werden [3]. Die nicht mehr gültige Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) gibt für diesen Fall eine Dosierung von 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag für bis zu 14 Tage an [42].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Mepolizumab, Budesonid, Salmeterol/Fluticason, Tiotropium und Omalizumab entsprechen der jeweiligen Fachinformation [7,11,12,34,40,41].

Für Beclometason, Fluticason, Formoterol, Salmeterol, Beclometason/Formoterol und Budesonid/Formoterol berücksichtigt der pU nicht die von der jeweiligen Fachinformation für Patienten mit Asthma empfohlene maximale Tagesdosis [6,32,35-39,43]. Da die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch eine patientenindividuelle Therapieeskalation dieser Arzneimittel vorsieht, sind die empfohlenen Höchstdosen bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten als Obergrenze einer Spanne zu berücksichtigen.

Zudem ergeben sich ein geringerer Verbrauch und somit geringere Therapiekosten für Beclometason, wenn ein Präparat mit einer feineren Partikelgrößenverteilung (z. B. Ventolair [44]) angesetzt wird.

Für die oralen Kortikosteroide setzt der pU die gemäß der Fachinformation von Prednison und Prednisolon vorgegebene Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg an [45,46]. Den Fachinformationen dieser beiden Präparate und den aktuellen Angaben der GINA [3] zufolge sind für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthmas jedoch deutlich höhere Dosierungen möglich.

3.2.3 Kosten

Mepolizumab ist mit Stand vom 01.02.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder.

Der pU legt seinen Kalkulationen für Beclometason und Budesonid jedoch nicht die wirtschaftlichsten Wirkstärken zugrunde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind bei Anwendung von Mepolizumab, der ICS, der LABA, der Fixkombinationen aus ICS + LABA, von Tiotropium sowie der oralen Kortikosteroide [6,7,32-40,45,46].

Für Omalizumab setzt der pU die Kosten der Bestimmung des Gesamt-IgE an. Laut Fachinformation kämen nur Patienten mit einem IgE-vermittelten Asthma für eine Behandlung mit Omalizumab in Betracht [11,41]. Zudem seien die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes zu bestimmen. Diese Argumentation ist nachvollziehbar für die Kosten im ersten Behandlungsjahr. Für die Folgejahre sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten zu berücksichtigen, da lediglich eine einmalige Bestimmung des Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 23 592,34 € für Mepolizumab. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 528,93 € bis 732,66 € für Salmeterol/Fluticason und mit 3231,69 € bis 47 607,37 € für Omalizumab. Diese Angaben sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel.

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

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

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

Eine Neuberechnung (basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.12.2015) unter Berücksichtigung der empfohlenen maximalen Tagesdosen und der jeweils wirtschaftlichsten Wirkstärke und Packungsgröße ergibt folgende Jahrestherapiekosten pro Patient:

- Beclometason 199,69 € bis 492,31 € (laut pU: 216,94 € bis 399,40 €) bzw. 149,47 € bis 298,94 € für Präparate mit einer feineren Partikelgrößenverteilung
- Budesonid 140,16 € bis 224,66 € (laut pU: 149,42 € bis 280,34 €)
- Fluticason 142,02 € bis 495,67 € (laut pU: 142,02 € bis 247,85 €)
- Formoterol 318,20 € bis 636,40 € (laut pU: 318,21 € bis 463,05 €)
- Salmeterol 422,31 € bis 844,61 € (laut pU: 422,30 € bis 438,32 €)
- Beclometason/Formoterol 998,58 € bis 1090,26 € (laut pU: 998,60 €)
- Budesonid/Formoterol 740,95 € bis 1481,90 € (laut pU: 740,95 € bis 781,17 €)

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 103,74 € bis 311,22 € für Prednison und mit 94,93 € bis 284,79 € für Prednisolon. Diese Angaben sind aus mehreren Gründen nicht plausibel. Zum einen setzt der pU eine kontinuierliche Behandlungsdauer an, obwohl die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Mepolizumab explizit eine kurzzeitige Anwendung vorsieht. Zum anderen gibt der pU an, dass er für die Dosierung der oralen Kortikosteroide eine Spannweite von 5 mg bis 15 mg ansetzt, was den Angaben der Fachinformation für die Erhaltungsdosis entspricht [45,46]. Unter Berücksichtigung dieser Dosierung ergeben sich allerdings Jahrestherapiekosten pro Patient, die der Hälfte der Angaben des pU entsprechen (51,87 € bis 155,60 € für Prednison und 47,45 € bis 142,35 € für Prednisolon). Den Fachinformationen und den aktuellen Angaben der GINA [3] zufolge sind für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthmas jedoch deutlich höhere Dosierungen möglich.

Exemplarisch werden die Kosten für eine Behandlung von 7 Tagen in einer Dosierung von 50 mg (basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.12.2015) neu berechnet. Es ergeben sich Therapiekosten pro Patient in Höhe von 8,60 € für Prednison und von 3,89 € für Prednisolon.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1341,40 € für Tiotropium. Diese Angabe ist rechnerisch nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der vom pU korrekt angegebenen Dosierung von einmal täglich 2 Hüben ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 670,71 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nur ein sehr geringer Teil der GKV-Zielpopulation mit Mepolizumab behandelt wird. Er nennt keine Gründe für diese Annahme.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die insgesamt für eine Behandlung

mit Mepolizumab infrage kommt, sowie die Anzahl der Patienten in der IgE-Teilpopulation in der vom pU ausgewiesenen Spannweite liegen.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Mepolizumab, Omalizumab und die Fixkombination Salmeterol/Fluticason sind in der Größenordnung plausibel.

Für die anderen vom pU berücksichtigten Fixkombinationen sowie die ICS und LABA ergeben sich andere Spannweiten bei Berücksichtigung der laut jeweiliger Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis und der jeweils wirtschaftlichsten Wirkstärke. Für die OCS ergeben sich sowohl bei kontinuierlicher Behandlung in der möglichst niedrigen Erhaltungsdosis als auch bei kurzzeitiger Anwendung in einer höheren Dosierung niedrigere Kosten pro Patient als vom pU angegeben. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind rechnerisch nicht nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten	patientenindividuelle Therapieeskalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Mepolizumab	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma davon:	16 858–100 218	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die insgesamt für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, sowie die Anzahl der Patienten in der IgE-Teilpopulation in der vom pU ausgewiesenen Spannweite liegen.
	mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen (IgE-Teilpopulation)	1147–50 009	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Mepolizumab	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	23 592,34 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
inhalative Kortikosteroide			
Beclometason	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	216,94–399,40 ^b	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 199,69 € bis 492,31 € bzw. 149,47 € bis 298,94 € für Präparate mit einer feineren Partikelgrößenverteilung.
Budesonid		149,42–280,34 ^b	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 140,16 € bis 224,66 €
Fluticason		142,02–247,85 ^b	Eine Neuberechnung der Obergrenze ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient von bis zu 495,67 €
langwirksame Bronchodilatoren ^d			
Formoterol	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	318,21–463,05 ^b	Eine Neuberechnung der Obergrenze ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient von bis zu 636,40 €
Salmeterol		422,30–438,32 ^b	Eine Neuberechnung der Obergrenze ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient von bis zu 844,61 €
Fixkombinationen aus inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Bronchodilatator ^c			
Beclometason/ Formoterol	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	998,60 ^b	Eine Neuberechnung der Obergrenze ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient von bis zu 1090,26 €
Budesonid/ Formoterol		740,95–781,17 ^b	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 740,95 € bis 1481,90 €
Fluticason/ Salmeterol		528,93–732,66 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
orale Kortikosteroide			
Prednison	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	103,74–311,22 ^b	Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit der Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 51,87 € bis 155,60 € Für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthmas belaufen sich die Kosten pro Patient auf 8,60 € ^d .
Prednisolon		94,93–284,79 ^b	Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit der Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 47,45 € bis 142,35 € Für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthmas belaufen sich die Kosten pro Patient auf 3,89 € ^d .
Sonstiges			
Tiotropium	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1341,40 ^b	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 670,71 €
Omalizumab	erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	3231,69–47 607,37 ^e	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Kosten für weitere Präparate im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale werden vom pU nicht dargestellt. d: Exemplarische Berechnung für eine Behandlung von 7 Tagen in einer Dosierung von 50 mg pro Tag unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der Globale Initiative for Asthma [3]. e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

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

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

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

In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen. Eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen findet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

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

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

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

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

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2015 [Zugriff: 17.06.2015]. URL: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198-1207.
5. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-1197.
6. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 19.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Boehringer Ingelheim. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 04.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3): 309-316.
9. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(11): 1608-1617.
10. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9): 573-582.
11. Novartis Pharma. Xolair 75 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011; 66(5): 671-678.
14. GlaxoSmithKline. Identification and description of severe asthma patients in a cross-sectional study: the IDEAL study; study 201722; protocol amendment number 02 [unveröffentlicht]. 2015.
15. GlaxoSmithKline. Identification and description of severe asthma patients in a cross-sectional study: the IDEAL study; study 201722; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
16. GlaxoSmithKline. A study to determine long-term safety of mepolizumab in asthmatic subjects: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.08.2015 [Zugriff: 02.11.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01842607>.
17. *ClinicalTrials.gov*. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Determine the Effect of Mepolizumab on Exacerbation Rates in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01000506). 2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000506>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2 Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht; Auftrag A05-13 [online]. 30.03.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 20). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-13_Abschlussbericht_Fixe_Kombinationen_aus_ICs_und_LABA_bei_Asthma_bronchiale.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acridiniumbromid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-45 [online]. 12.01.2016 [Zugriff: 26.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 355). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-45_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma [online]. 22.10.2015 [Zugriff: 18.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf.
22. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung, Familien, Lebensformen. In: Statistisches Jahrbuch 2015. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
24. Robert Koch-Institut. Ergebnisbericht GEDA 2012 [online]. 09.09.2015. URL: <http://www.geda-studie.de/deutsch/ergebnisse/geda-2012.html>.
25. Robert Koch-Institut. Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012: Gesundheitstrends bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 2003 und 2012" [online]. 2014 [Zugriff: 28.05.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2012/kapitel_gesundheitstrends.pdf?__blob=publicationFile.
26. Robert Koch-Institut. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012"; Asthma bronchiale [online]. 08.04.2015 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma_bronchiale.pdf?__blob=publicationFile.
27. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016: Festlegung der zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV; Anlage 3: Berechnungsergebnisse [online]. 30.09.2015 [Zugriff: 12.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2016/20150415_Festlegung_Krankheiten.zip.
28. Robert Koch-Institut. Faktenblatt zu GEDA 2010: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010"; Asthma bronchiale [online]. 2012 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda2010/Asthma_bronchiale.pdf?__blob=publicationFile.
29. AstraZeneca. Bambec: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Boehringer Ingelheim. Spiropent 0,02 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Orion Pharma. Beclomet Easyhaler: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Chiesi. Foster 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. MEDA Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer, Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 19.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

35. AstraZeneca. Oxis Turbohaler 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 14.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. AstraZeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. GlaxoSmithKline. Viani Diskus: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Novartis Pharma. Xolair 150 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; Version 5 [online]. 08.2013 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2aufl-vers5-lang.pdf>.
43. Chiesi. FOSTER 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Teva. Ventolair 250 µg Dosieraerosol Druckinhalation, Lösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Merck. Decortin H Tabletten: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Merck. Decortin Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MENSA	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 12 Jahre) ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür ▪ regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten (OCS Erhaltungstherapie optional) ▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation^c, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten ▪ FEV₁: <ul style="list-style-type: none"> ▫ $< 80\%$ (Pre-Bronchodilatator, ≥ 18 Jahren) zu Visite V1 ▫ $< 90\%$ (Pre-Bronchodilatator, 12–17 Jahren) oder ein FEV₁:FVC-Verhältnis $< 0,8$ zur Visite V1 ▪ ≥ 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS behandelt werden mussten 	Mepolizumab 75 mg (N = 193) ^b Mepolizumab 100 mg (N = 194) Placebo (N = 193) Davon relevante Teilpopulation ^c : Mepolizumab 100 mg (n = 184) Placebo (n = 176)	Screening: 1–6 Wochen Behandlung: 32 Wochen Beobachtung: 12 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	119 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Russland, Spanien, Südkorea, Ukraine, USA und Vereinigtes Königreich Studienzeitraum: 10/2012–01/2014	primär: Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SIRIUS	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 12 Jahre) ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür ▪ Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit OCS in den letzten 6 Monaten und einer stabilen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen (5,0 bis 35 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) ▪ Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten ▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation^c für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation 	Mepolizumab (N = 69) Placebo (N = 66) Davon relevante Teilpopulation ^c : Mepolizumab 100 mg (n = 67) Placebo (n = 65)	Screening: 3–10 Wochen Behandlung: 24 Wochen Beobachtung: 8 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	38 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich Studienzeitraum: 10/2012–12/2013	primär: OCS-Reduktion sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt.</p> <p>b: Der Behandlungsarm wird für die weitere Bewertung nicht weiter betrachtet.</p> <p>c: Für die vorliegende Bewertung, schließt der pU folgende Patienten aus: Patienten < 18 Jahre; Patienten, die vor Studieneinschluss keine Kombinationsbehandlung aus ICS und LABA als Kontrollmedikation erhalten haben; Patienten, die unter ihrer Asthmatherapie < 2 Exazerbationen im Vorjahr hatten; Patienten, deren Eosinophilenspiegel im Blut nicht die festgelegten Kriterien von ≥ 150 Zellen/μl zu Visite 1 oder ≥ 300 Zellen/μl in den 12 Monaten vor Screening erfüllten.</p> <p>FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum; N: Anzahl randomisierter Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
MENSA	Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations-therapie aus ICS + LABA	Placebo i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations-therapie aus ICS + LABA	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> hochdosiertes ICS und mindestens eine zusätzliche Kontrollmedikation <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Albuterol/Salbutamol wurde als Notfallmedikation während der Studie zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma-Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den 3 Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. OCS bei Bedarf <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Omalizumab innerhalb 130 Tage vor der Screening-Visite
SIRIUS	Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations-therapie aus ICS + LABA + OCS (Dosis siehe Begleitbehandlung)	Placebo s.c. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations-therapie aus ICS + LABA + OCS (Dosis siehe Begleitbehandlung)	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> OCS, hochdosiertes ICS und mindestens eine zusätzliche Kontrollmedikation <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> OCS-Titration: Dem Behandlungszeitraum ging eine 3- bis 8-wöchige Optimierungsphase voraus, während der die Patienten auf die niedrigste effektive OCS-Dosierung^a eingestellt wurden. Diese wurde in den letzten 2 Wochen der Optimierungs- und den ersten 4 Wochen der Behandlungsphase konstant gehalten. Anschließend erfolgte eine 16-wöchige OCS-Reduktionsphase. Die Reduktion der OCS-Dosis erfolgte nach einem im Studienprotokoll festgelegten Schema. 4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation fanden keine weiteren Änderungen der OCS-Dosierung statt. Albuterol/Salbutamol wurde als Notfallmedikation während der Studie zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma-Medikation wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, zulässig, wenn sie in den 3 Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden. <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Omalizumab innerhalb 130 Tage vor der Screening-Visite
<p>a: Dosis, die eine ausreichende Symptomkontrolle gewährleisten kann (siehe Abschnitt 2.3) ICS: inhalatives Kortikosteroid; i.v.: intravenös; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus</p>			

Anhang B – Charakterisierung der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Mepolizumab						
MENSA	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 12 Jahre) ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür ▪ regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten (OCS Erhaltungstherapie optional) ▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation^c, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten ▪ FEV₁: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 80 % (Pre-Bronchodilatator, ≥ 18 Jahren) zu Visite V1 ▫ < 90 % (Pre-Bronchodilatator, 12–17 Jahren) oder ein FEV₁:FVC-Verhältnis < 0,8 zur Visite V1 ▪ ≥ 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS behandelt werden mussten ▪ positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen ▪ ACQ ≥ 1 ▪ IgE-Spiegel zwischen 76 und 1500 I.E./ml 	Mepolizumab 75 mg (N = 193) ^b Mepolizumab 100 mg (N = 194) Placebo (N = 193) Davon relevante Teilpopulation ^c : Mepolizumab 100 mg (n = 47) Placebo (n = 46)	Screening: 1–6 Wochen Behandlung: 32 Wochen Beobachtung: 12 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	119 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Russland, Spanien, Südkorea, Ukraine, USA und Vereinigtes Königreich 10/2012–01/2014	primär: Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Omalizumab						
INNOVATE	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (12–75 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit schwerem Asthma, das eine Behandlung mit > 1000 µg/Tag Beclometasondipropionat (oder Äquivalent) und LABA (GINA Stufe 4) notwendig macht. ▪ Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen ▪ IgE-Serumkonzentration ≥ 30 und ≤ 700 I.E./ml ▪ FEV₁: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 % bis < 80 % ▫ andauernde Asthma-Symptomatik ▫ Reversibilität ≥ 12 % ab Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Salbutamol ▪ ≥ 2 Asthma-Exazerbationen innerhalb der vergangenen 12 Monate trotz Einnahme hoch dosierter ICS und LABAs, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderte oder 1 Asthma-Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Hospitalisierung oder stationäre Notfallbehandlung notwendig machte 	Omalizumab (N = 245) Placebo (N = 237)	Screening: 7 Tage Run-in: 8 Wochen Behandlung: 28 Wochen Beobachtung: 16 Wochen	108 Zentren in 14 Ländern 12/2001–04/2004	primär: Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Chanez 2010	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit klinisch diagnostiziertem schwerem persistierendem, allergisches Asthma ▪ FEV₁: < 80 % ▪ Häufige Symptome am Tage (≥ 4 Tage/Woche) oder nächtliches Erwachen (≥ 1/Woche) ▪ Schwere Asthma-Exazerbationen innerhalb des vergangenen Jahres, die entweder Notfallmedikation mit systemischen Kortikosteroiden (≥ 2 Exazerbationen) oder eine Hospitalisierung (≥ 1 Exazerbationen) einschließlich Behandlung in der Notaufnahme erforderten ▪ Inhalation mit einem hochdosierten Kortikosteroid > 1000 μg (Beclometason-dipropionat oder Äquivalent) ▪ Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen ▪ Gesamt-IgE-Serumkonzentration ≥ 30 und ≤ 700 I.E./ml und angemessene Gesamt-IgE-Serumkonzentration und Gewicht entsprechend der Omalizumab-Dosierungstabellen 	Omalizumab (N = 20) Placebo (N = 11)	Behandlung: 16 Wochen	6 Zentren in Frankreich 12/2006–03/2008	primär: Veränderung der Fc ϵ RI-Rezeptor- expression auf basophilen Granulo- zysten im Blut und dendritischen Zellen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Zusätzlich identifizierte Studie mit Omalizumab						
Bousquet 2011	RCT, offen, parallel	Patienten (12 bis 75 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit schwerem allergischem Asthma ▪ ≥ 2 schwere Asthma-Exazerbationen innerhalb der vergangenen 3 Jahre unter der Gabe eines Kortikosteroids (Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und Einnahme eines LABAs ▪ ≥ 1 schwere Exazerbationen in den letzten 12 Monaten ▪ IgE-Serumkonzentration ≥ 30 und ≤ 700 I.E./ml ▪ Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen ▪ FEV₁: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 % bis < 80 % ▫ Reversibilität ≥ 12 % ab Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Salbutamol 	Omalizumab (N = 271) Placebo (N = 133)	Screening: 1 Woche Run-In: 8 Wochen Behandlung: 32 Wochen	106 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Norwegen, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Türkei, Ungarn, und Vereinigtes Königreich Studiendauer: k. A.	primär: fortdauernde Response von Woche 16 zu 32 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt. b: Der Behandlungsarm wird für die weitere Bewertung nicht weiter betrachtet. c: Für die vorliegende Bewertung, schließt der pU folgende Patienten aus: Patienten < 18 Jahre; Patienten, die vor Studieneinschluss keine Kombinationsbehandlung aus ICS und LABA als Kontrollmedikation erhalten haben; Patienten, die unter ihrer Asthmatherapie < 2 Exazerbationen im Vorjahr hatten; Patienten, deren Eosinophilenspiegel im Blut nicht die festgelegten Kriterien von ≥ 150 Zellen/µl zu Visite 1 oder ≥ 300 Zellen/µl in den 12 Monaten vor Screening erfüllten. Davon selektiert der pU folgende Patienten für den indirekten Vergleich: Patienten, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab, als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen. ACQ: Asthma Control Questionnaire; FcεRI: hochaffiner IgE-Rezeptor; I. E.: internationale Einheit; IgE: Immunglobulin E; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; k. A.: keine Angabe; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
Studie mit Mepolizumab			
MENSA	Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations- therapie aus ICS + LABA	Placebo i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations- therapie aus ICS + LABA	Vorbereitung: ▪ hochdosiertes ICS und mindestens eine zusätzliche Kontrollmedikation Begleitbehandlung: ▪ Albuterol/Salbutamol wurde als Notfallmedikation während der Studie zur Verfügung gestellt. ▪ Zusätzliche Asthma-Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation zulässig, wenn sie in den 3 Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden. ▪ OCS bei Bedarf nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ Omalizumab innerhalb 130 Tage vor der Screening-Visite
Studien mit Omalizumab			
INNOVATE	Omalizumab s.c. alle 2 oder 4 Wochen abhängig von Körpergewicht und Gesamt-IgE (≥ 0,016 mg/kg pro IU/ml der IgE- Serum- konzentration) + Fortführung der bestehenden Kombinations- therapie aus ICS + LABA ^b	Placebo s.c. alle 2 oder 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Kombinations- therapie aus ICS + LABA ^b	Vorbereitung: ▪ hochdosiertes ICS und LABA Begleitbehandlung: ▪ Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin, oraler Beta-2-Sympathomimetika und Leukotrienrezeptor-Antagonisten waren erlaubt, wenn sie mindestens in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn in gleichbleibender Dosis eingenommen wurden. ▪ Erhaltungstherapie mit OCS (≥ 20 mg/Tag) war, erlaubt, wenn in den letzten 12 Monaten während der Therapie ≥ 1 Exazerbation auftrat.
Chanaz 2010	Omalizumab s.c. alle 2 oder 4 Wochen (Dosierung gemäß der Europäischen SmPC) + Fortführung der bestehenden Erhaltungstherapie (ICS + LABA)	Placebo s.c. alle 2 oder 4 Wochen + Fortführung der bestehenden Erhaltungstherapie (ICS + LABA)	Vorbereitung: ▪ hochdosiertes ICS und LABA Begleitbehandlung: ▪ Jegliche Begleittherapie war während der Studie erlaubt.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
Bousquet ^a 2011	Omalizumab s.c. alle 2 (225– 375 mg) oder 4 (75–300 mg) Wochen abhängig von Körpergewicht und Gesamt-IgE + optimierte Asthmatherapie (ICS + LABA)	Placebo s.c. alle 2 oder 4 Wochen + optimierte Asthmatherapie (ICS + LABA)	Vorbehandlung: ▪ hochdosiertes ICS und LABA Begleitbehandlung: ▪ SABA als Notfallmedikation ▪ OCS, Theophyllin, Chromone und Leukotrienrezeptor-Antagonisten waren erlaubt, wenn sie mindestens in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn in gleichbleibender Dosis eingenommen wurden.
<p>a: Die Studie wurde im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung identifiziert. b: Dosis entsprechend der letzten 4 Wochen vor der Run-in Phase ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; i.v.: intravenös; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurzwirksame β_2-Mimetikum; SmPC: summary of product characteristics; s.c.: subkutan; vs.: versus</p>			

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?