

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen.....	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht der im Dossier verwendeten Studien.....	18

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COSMOS	A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in the MEA115588 or MEA115575 Trials (COSMOS Study)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
ITT	Intention to treat
ITT-EVI-E	Intention to treat-Evidenz-Erwachsene
ITT-EVI-J	Intention to treat-Evidenz-Jugendliche
ITT-EVI-K	Intention to treat-Evidenz-Kinder
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
mcg	Mikrogramm
MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MUSCA	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study
n	Number / Anzahl
NBB	Nicht berechenbar
NZ	Nicht zutreffend
OCS	Orale Kortikosteroide
OSMO	A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study)
PD	Pharmakodynamik
PIP	Peadiatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
SABA	Short-acting beta-2-agonist (Kurzwirksamer Beta-2-Agonist)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie MEA115575
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mepolizumab
Handelsname:	Nucala*
ATC-Code:	R03DX09
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe	

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

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

Auf Grund des zielgerichteten Eingriffs in den eosinophil vermittelten Entzündungsprozess über die Blockade von IL-5 unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Mepolizumab maßgeblich von anderen, in der vorliegenden Indikation Asthma bronchiale für Kinder und Jugendliche zugelassenen, unspezifisch wirkenden Arzneimitteln. Der spezifische Wirkmechanismus von Mepolizumab unterscheidet sich zum einen von den unspezifisch wirkenden antientzündlichen Arzneimitteln wie inhalativen Kortikosteroiden (ICS), systemischen Kortikosteroiden und dem Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Montelukast, sowie von den Medikamenten zur Bronchienerweiterung, wie langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA) wie Tiotropium, Theophyllin und kurzwirksamen Beta-2-Sympatomimetika (SABA). Der spezifische Wirkmechanismus von Omalizumab richtet sich nicht gegen den eosinophil vermittelten, sondern rein gegen den allergischen Asthma-Phänotyp.

Der beschriebene Wirkmechanismus von Mepolizumab ist bei Kindern und Jugendlichen und bei Erwachsenen vergleichbar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1) ^{b, c}	02.12.2015 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann dem Anhang I Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Mepolizumab entnommen werden.</p> <p>c: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<p>Patientenindividuelle Therapieeskalation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der mitteldosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder • bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^a oder • ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{a,b} <p>^a Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.</p> <p>^b Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.</p>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 16. November 2017 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. In dem Gespräch wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt, die in Tabelle 1-7 aufgeführt ist.

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

Die ZVT wird in den im Dossier dargestellten randomisierten, kontrollierten Studien abgebildet; die in der ZVT genannten Kriterien wurden unter Beachtung der Zulassungen der Arzneimittel der ZVT berücksichtigt.

Mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

In den im Dossier dargestellten Studien war eine Begleittherapie mit hochdosierten ICS nach S2k-Leitlinie ein Einschlusskriterium für Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre. Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre wurden größtenteils mit hochdosierten ICS zu Studieneinschluss therapiert.

Langwirksamen Bronchodilatoren (LABA)

In den Populationen, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, haben nahezu alle Patienten langwirksame Bronchodilatoren erhalten.

Tiotropium

Tiotropium ist nicht in der durch den G-BA definierten ZVT abgebildet. Da Tiotropium jedoch seit Mai 2018 auch für Kinder ab 6 Jahren mit schwerem Asthma zugelassen ist, wurden Patienten, die zusätzlich Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben, in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen berücksichtigt.

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

In allen im Dossier dargestellten Studien waren orale Kortikosteroide als zusätzliche Therapieoption zur akuten Behandlung von Asthma-Exazerbationen bzw. als Fortführung einer Dauertherapie erlaubt. In der SIRIUS-Studie war die dauerhafte Verwendung von OCS ein Einschlusskriterium.

Patientenindividuelle Therapieeskalation

Alle Patienten, auch Kinder und Jugendliche, hatten bei Einschluss in die im Dossier dargestellten Studien bereits eine individuelle Eskalation ihrer jeweiligen Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas mit den zur Verfügung stehenden Asthma-Medikamenten erhalten. Auch während der Studie konnten und wurden die zum Zeitpunkt der Studie zur Verfügung stehenden Therapien des schweren refraktären eosinophilen Asthmas patientenindividuell nach Ermessen des behandelnden Arztes optimiert und, wenn nötig, entsprechend dem Studienprotokoll eskaliert. Somit wurden mögliche Therapie-Eskalationen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß der ZVT bereits vor und auch während der Studie ausgeschöpft und eine unzureichende Therapie nicht fortgeführt.

Ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas: Omalizumab

Aufgrund der unbekanntem Arzneimittelwechselwirkungen zwischen den beiden monoklonalen Antikörpern Mepolizumab und Omalizumab war die Gabe von Omalizumab innerhalb der letzten 130 Tage vor Studienbeginn ein Ausschlusskriterium in allen im Dossier dargestellten Studien außer in Studie 204471 (OSMO). Hier war eine Behandlung mit Omalizumab seit mindestens 4 Monaten vor Studienbeginn ein Einschlusskriterium. Die Behandlung mit Omalizumab wurde aber zu Beginn der OSMO-Studie abgesetzt. In dieser Studie wurden Patienten, die unter einer Omalizumab-Therapie unkontrolliert waren, direkt auf Mepolizumab umgestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zusammenfassung:

Um den Zusatznutzen von Mepolizumab bei Kindern direkt abzuleiten, wäre aus methodischer Sicht eine randomisierte-kontrollierte Studie zur OCS-Reduktion analog zur Studie MEA115575 (SIRIUS) ideal gewesen. Aus ethischen Gründen ist eine derartige Studie für Kinder jedoch hochproblematisch und ethisch nicht vertretbar, da OCS speziell bei Kindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Vor diesem Hintergrund hat GSK den Weg des Evidenztransfers gewählt: Auf Basis der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, des hohen medizinischen Bedarfs bei Kindern sowie der im Dossier dargestellten Ergebnisse, kann eine Übertragung der Evidenz vorgenommen werden. Daher kann aus Sicht von GSK analog zum G-BA Beschluss bezüglich erwachsener Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Kindern mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 18 Jahren abgeleitet werden.

Mepolizumab wurde im Rahmen einer Erweiterung des Anwendungsgebiets aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 am 27.08.2018 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. Juli 2016 für erwachsene „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** festgestellt. Basis der Entscheidung war die statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt „**OCS-Reduktionen** auf ≤ 5 mg/Tag“ durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mepolizumab im Vergleich zum Kontrollarm in der SIRIUS Studie. Dieser Endpunkt wurde zudem durch die Ergebnisse zum Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ gestützt, da im Mepolizumab-Arm ein signifikanter Vorteil bei der Reduktion der Exazerbationen gezeigt werden konnte.

Die Nutzenbewertung von Mepolizumab für die Anwendung bei **Kindern und Jugendlichen** im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren erfolgt anhand der **Übertagung von Evidenz**. Aufgrund des geringen Umfangs an verfügbarer Evidenz wurde jedoch auf eine Aufteilung der Kinder und Jugendlichen in die beiden Populationen „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ und „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden“ verzichtet.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des schweren refraktären eosinophilen Asthmas bei Kindern und Jugendlichen sind konventionelle klinische Entwicklungsprogramme zur Begründung einer Indikation bei pädiatrischen Patienten nur schwer und innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens überhaupt nicht durchführbar. Zeitaufwändige randomisierte kontrollierte Studien würden den Zugang pädiatrischer Patienten zu einer therapeutischen Option, die sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat, erheblich verzögern. Darüber hinaus wäre eine vergleichende OCS-Reduktions-Studie (analog zur Studie MEA115575 (SIRIUS)) aufgrund der bekannten OCS-Nebenwirkungen bei Kindern aus ethischer Sicht hochproblematisch.

In Anbetracht dieser Herausforderungen wurde mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA eine Extrapolation basierend auf den pharmakokinetischen (PK), pharmakodynamischen (PD), wirksamkeits- und sicherheitsbezogenen Daten, die im Phase-III-Programm zu schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Jugendlichen erhoben wurden, vereinbart, mit dem Ziel, eine Arzneimittelzulassung von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zu erlangen. Zur Erteilung einer Indikation bei Kindern (≥ 6 bis < 12 Jahre) mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde im PIP festgelegt, eine PK/PD-Studie in dieser Altersgruppe durchzuführen (Studie 200363).

Eine tragfähige Extrapolationsstrategie muss bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten die **Ähnlichkeit des Wirkmechanismus**, die **Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes** und eine **Ähnlichkeit der Wirksamkeit und Sicherheit** nachweisen. Im Zuge des Zulassungserweiterungsverfahrens zur Erlangung der pädiatrischen Indikation wurde nachgewiesen, dass die Gesamtheit der Evidenz für Mepolizumab diese Anforderungen erfüllt, so dass Mepolizumab durch die partielle Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen mit schwerem Asthma eine pädiatrische Indikation in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahren begründen konnte.

Dieses Konzept der Vergleichbarkeit zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten bildet auch die Grundlage für einen Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung von Mepolizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab bei Erwachsenen basierte auf den beiden randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Auf Grundlage der signifikanten OCS-Reduktion durch Mepolizumab in MEA115575 (SIRIUS) hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab bei einem Teil der erwachsenen Patienten ausgesprochen (siehe oben).

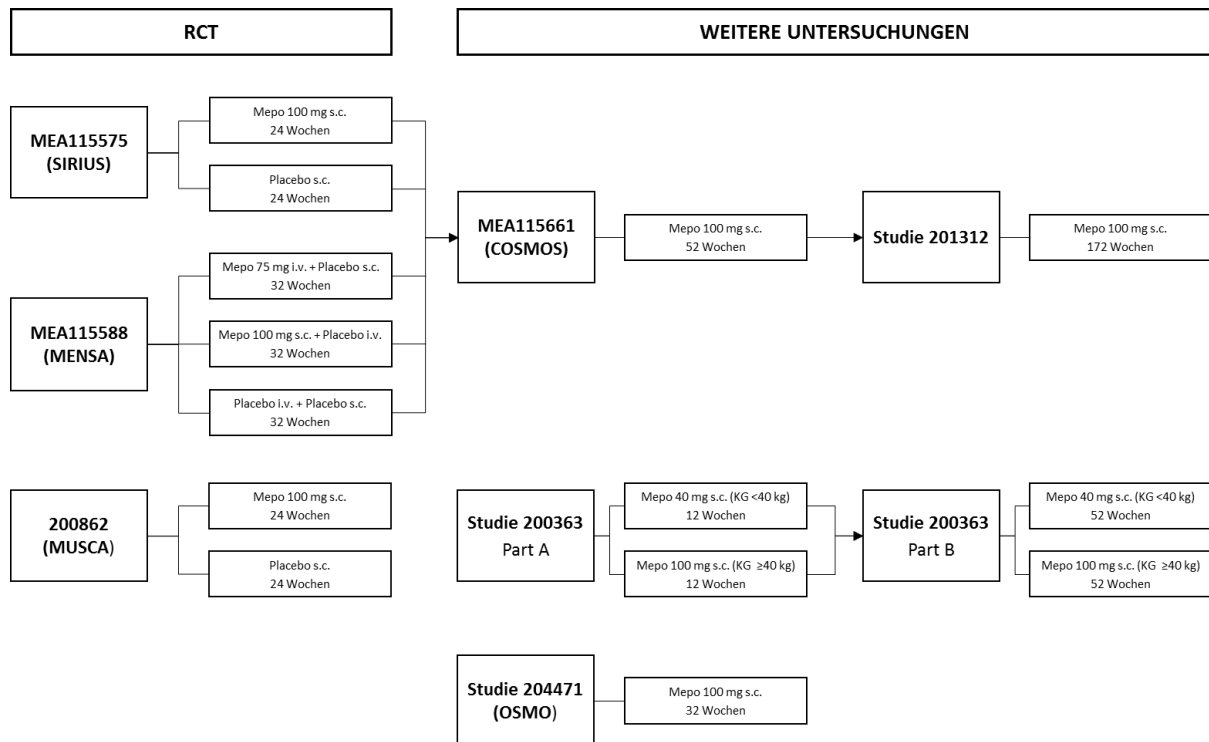
Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren wird die gesamte verfügbare, relevante Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier besteht diese Evidenz aus den randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien (RCTs) MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS), 200862 (MUSCA), sowie den einarmigen, interventionellen Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO), die als weitere Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abbildung 1).

Die Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) erlauben einen direkten Vergleich zur ZVT für die Gesamtpopulation. Diese Population besteht zu einem Großteil aus erwachsenen Patienten, zudem wurden jugendliche Patienten (≥ 12 bis < 18 Jahre) eingeschlossen. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen die Effekte von Mepolizumab in der Population der Jugendlichen denen der Population der Erwachsenen gegenübergestellt werden und dadurch eine Vergleichbarkeit bzw. eine Übertragung von Evidenz abgeleitet werden.

Bei den Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) handelt es sich um Studien, bei denen neben Erwachsenen auch Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre) eingeschlossen wurden. Bei MEA115661 (COSMOS) handelt es sich um eine Follow-Up Studie von MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Die Studie 201312 ist wiederum eine Follow-Up Studie der MEA115661 (COSMOS).

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine einarmige, interventionelle, klinische Studie, die in Part A (PK/PD) und Part B (Langzeit-Sicherheit) unterteilt ist. In dieser Studie sind ausschließlich Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre) eingeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben

Abbildung 1: Übersicht der im Dossier verwendeten Studien

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Ergebnisse. Aufgrund der geringen Fallzahl der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen wurden die Ergebnisse deskriptiv dargestellt, um einen Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen

Endpunkt	Studie	Erwachsene Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		Jugendliche / Kinder Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
OCS-Reduktion¹					
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf ≤5 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab (n=67)	55 (42,6; 67,4)	Mepolizumab (n=2)	0 (0,0; 84,2)
		Placebo (n=66)	32 (20,9; 44,4)	Placebo (n=0)	NBB
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=6)	17 (0,4; 64,1)
				Part B -Mepolizumab (n=1)	0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	57 (48,1;66,1)	Mepolizumab (n=2)	50 (1,3; 98,7)
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 0 mg/Tag %, (95%-KI (%))	MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab (n=67)	15 (7,4; 25,7)	Mepolizumab (n=2)	0 (0,0; 84,2)
		Placebo (n=66)	8 (2,5; 16,8)	Placebo (n=0)	NBB
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=6)	0 (0,0; 45,9)
				Part B -Mepolizumab (n=1)	0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	27 (19,8; 36,2)	Mepolizumab (n=2)	0 (0,0; 84,2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie	Erwachsene Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E	Jugendliche / Kinder Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J
Morbidität			
Klinisch signifikante Exazerbationen			
Asthma- Exazerbationen (Anteil) Anteil der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation in % (95%-KI (%))	MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab (n=67) 42 (29,8; 54,5) Placebo (n=66) 68 (55,6; 79,1)	Mepolizumab (n=2) 50 (1,3; 98,7) Placebo (n=0) NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) 34 (27,5; 41,5) Placebo (n=182) 56 (48,5; 63,4)	Mepolizumab (n=7) 0 (0,0; 41,0)* Placebo (n=9) 33 (7,5; 70,1)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) 21 (16,2; 26,3) Placebo (n=274) 41 (35,0; 47,0)	Mepolizumab (n=6) 17 (0,4; 64,1) Placebo (n=3) 33 (0,8; 90,6)
	200363	NZ	Part A -Mepolizumab (n=26) 31 (14,3; 51,8) Part B -Mepolizumab (n=16) 50 (24,7; 75,3)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628) 48 (44,1; 52,1)	Mepolizumab (n=23) 39 (19,7; 61,5)
	201312	Mepolizumab (n=333) 63 (57,6; 68,3)	Mepolizumab (n=6) 83 (35,9; 99,6)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143) 41 (33,1; 49,8)	Mepolizumab (n=2) 50 (1,3; 98,7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie	Erwachsene Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E	Jugendliche / Kinder Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J
Morbidität			
Asthma- Exazerbationen (Jahresrate)	MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab (n=67) 1,41 (1,04; 1,90) Placebo (n=66) 2,11 (1,65; 2,69)	Mepolizumab (n=2) NBB Placebo (n=0) NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) 0,84 (0,66; 1,06) Placebo (n=182) 1,76 (1,45; 2,14)	Mepolizumab (n=7) 0 (0,0; 0,0) Placebo (n=9) 1,07 (0,32; 3,63)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) 0,51 (0,39; 0,66) Placebo (n=274) 1,22 (1,01; 1,46)	Mepolizumab (n=6) 0,35 (0,05; 2,51) Placebo (n=3) 0,71 (0,10; 5,03)
Jahresrate der klinisch signifikanten Exazerbationen (95%- KI)	200363	NZ	Part B -Mepolizumab (n=16) 0,72 (0,40;1,31)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628) 0,94 (0,84; 1,05)	Mepolizumab (n=21) 1,25 (0,56; 2,76)
	201312	Mepolizumab (n=333) 0,92 (0,80; 1,05)	Mepolizumab (n=6) 1,56 (0,87; 2,83)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143) 1,14 (0,89;1,46)	Mepolizumab (n=2) 4,37 (0,93; 20,65)
Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben ¹ : Endpunkt wurde nicht erhoben in folgenden Studien: MEA115588 (MENSA), 200862 (MUSCA), 201312 (Endpunkt nicht für Jugendliche erhoben), 204471 (OSMO) NZ=nicht zutreffend; NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung Quellen sowie Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte sind in Kapitel 4.3 angegeben			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt OCS-Reduktion (mit seinen beiden Operationalisierungen „ ≤ 5 mg/Tag“ und „0 mg/Tag“) zeigt sich Folgendes:

- Es liegen nur wenig Daten für Kinder (n=6) aus der Studie 200363 und Jugendliche (n=2) aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) und deren Follow-up Studie MEA115661 (COSMOS) vor.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (auf die der Zusatznutzen für Erwachsene zurückzuführen ist) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen beiden Studien sind ebenfalls ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ (mit seinen beiden Operationalisierungen „Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen“ und „jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen“) zeigt sich Folgendes:

- Im Vergleich zum Endpunkt OCS-Reduktion liegen mehr Daten für Kinder und Jugendliche aus insgesamt 6 Studien vor.
- In der Population der SIRIUS-Studie, die zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen führte, kam es unter Placebo bei 69% und unter Mepolizumab bei 42% zu Exazerbationen, das zugehörige Relative Risiko lag bei 0,6 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,44 – 0,84 und einem P-Wert von 0,002.
Die hier im Dossier minimal abweichenden Werte (68% zu 42% im Vergleich zu 69% zu 42% Exazerbationen) erklären sich durch den Ausschluss eines Patienten mit nicht dokumentierter Vortherapie mit ICS und LABA im Dossier zur Bestimmung des Zusatznutzens bei Erwachsenen. Aufgrund der geringen Anzahl (n=1) wurde in diesem Dossier auf eine Eingrenzung der Population durch den genannten Ausschlussgrund verzichtet. Dies stellt jedoch qualitativ keinen Unterschied bezüglich der Signifikanz der Effekte von Mepolizumab gegenüber dem Vergleichsarm dar.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.
- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (bei denen ein signifikanter Effekt im Erwachsenen-Dossier gezeigt wurde) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen Studien sind ebenfalls ähnliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.

- Bei der Studie MEA115588 (MENSA) kam es bei den sieben mit Mepolizumab behandelten Jugendlichen zu keiner klinisch signifikanten Exazerbation.

Auch in den weiteren in Modul 4 dargestellten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kann auf eine Ähnlichkeit zwischen den Populationen der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen geschlossen werden. Somit konnte insgesamt eine Ähnlichkeit der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen gezeigt werden.

Fazit zum medizinischen Zusatznutzen:

Für Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma besteht ein hoher medizinischer Bedarf, da die Belastung durch die Erkrankung für Kinder und Jugendliche besonders schwer ist. Zudem sind die Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma limitiert und gehen oft mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher.

Im Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab für Erwachsene konnten signifikante Unterschiede zugunsten von Mepolizumab unter anderem bezüglich der Reduktion von OCS, Asthma-Exazerbationen, Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse gezeigt werden. Die in diesem Dossier für die Nutzenbewertung von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren deskriptiv dargestellten Ergebnisse zeigen ähnliche Effekte. Dieser medizinische Zusatznutzen sollte gerade vor dem Hintergrund der besonders vulnerablen Patientenklientel der Kinder und Jugendlichen eine entsprechende Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung finden. Insbesondere die Möglichkeit einer Reduktion von oralen Kortikosteroiden, welche gerade bei Kindern und Jugendlichen eine extreme Belastung des Gesundheitszustandes (durch teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen) und der zukünftigen körperlichen Entwicklung darstellen und daher auch als letzte Therapieoption in den S2k-Leitlinien definiert sind, zeigt den hohen therapeutischen Mehrwert von Mepolizumab für diese Patientengruppe.

Analog zur Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich der Zulässigkeit der Extrapolation der vorhandenen Studiendaten und unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien sollte sowohl die neue Evidenz aus den Studien mit pädiatrischen (Teil-)Populationen als auch der entsprechende Zusatznutzen für Erwachsene mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma auf Basis des G-BA Beschlusses zu Mepolizumab vom 21. Juli 2016 berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen unterstreichen eine Vergleichbarkeit der Evidenz zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen und damit eine Vergleichbarkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Mepolizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Für Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma stellt Mepolizumab eine neuartige Therapieoption dar. Mepolizumab ist dabei das erste, für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren zugelassene, Medikament, das zielgerichtet in das eosinophil verursachte asthmatische Entzündungsgeschehen eingreift.

Obwohl schweres eosinophiles Asthma in der pädiatrischen Population selten in Erscheinung tritt, kann die krankheitsbedingte Belastung bei diesen Patienten höher sein als bei Erwachsenen, gemessen an der Häufigkeit der Besuche einer Notfallambulanz und der Häufigkeit einer stationären Aufnahme. Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma können in der Regel kein normales Leben führen und sind auf Grund von persistierenden Symptomen und häufigen Exazerbationen in ihrer Lebensqualität massiv eingeschränkt. Beispielsweise verpassten Kinder und Jugendliche mit Asthma im Jahr 2013 in den USA zusammengenommen schätzungsweise 13,8 Millionen Schultage.

Auch pädiatrische Patienten sind trotz Therapie mit mittel- bzw. hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden ausgesetzt. Eine dauerhafte Behandlung mit oralen Kortikosteroiden kann gerade bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusätzlich zu den von Erwachsenen bekannten Nebenwirkungen (z.B. erhöhtes Frakturrisiko, Hyperglykämie, Erbrechen, Verhaltens- und Schlafstörungen, und in Ausnahmefällen auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen) auch zu einer Beeinträchtigung des Wachstums führen und damit den Gesundheitszustand gravierend negativ beeinträchtigen.

Mit der Indikationserweiterung von Mepolizumab steht nun auch für Kinder und Jugendliche eine Zusatztherapie zur Verfügung, die den Gesundheitszustand dieser Asthmapatienten beträchtlich verbessern kann. Hierzu zählen wie bei Erwachsenen die Senkung der Rate klinisch signifikanter Exazerbationen und eine relevante Verbesserung sowohl der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch der Asthmakontrolle und der Lungenfunktion. Speziell Exazerbationen stellen dabei einschneidende Erlebnisse mit massiven Beeinträchtigungen für die Patienten dar. So führen Exazerbationen in vielen Fällen zur Aufnahme in eine Notfallambulanz und zu anschließender Hospitalisierung, welche von Kindern und Jugendlichen noch einschneidender wahrgenommen werden als von Erwachsenen. Zudem ist eine deutliche Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bei Patienten, die dauerhaft auf orale Kortikosteroide zur Behandlung ihres Asthmas angewiesen sind, und damit ein sehr hohes Risiko für steroidbedingte Nebenwirkungen haben, durch die Behandlung von Mepolizumab möglich. Die im Dossier dargestellten deskriptiven Auswertungen der Studiendaten für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren zeigen, dass die positiven Effekte von Mepolizumab vergleichbar mit denen bei Erwachsenen sind. Die OCS-Reduktion ist ein anerkanntes Therapieziel und sollte vor dem Hintergrund der Problematik einer Steroidgabe, die insbesondere bei Kindern und Jugendlichen noch schwerwiegender einzustufen ist als bei Erwachsenen, entsprechend berücksichtigt werden.

Auf Basis der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sowie der im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse kann aus Sicht von GSK analog zum G-BA Beschluss bezüglich erwachsener Patienten ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 18 Jahren abgeleitet werden.

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

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

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

Auch wenn Asthma eine heterogene Erkrankung ist, der verschiedene Krankheitsprozesse zu Grunde liegen, so ist die grundlegende Symptomatik (Giemen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) über alle Altersgruppen hinweg identisch. Dabei werden demographische, klinische und/oder pathophysiologische Cluster oft als Phänotypen bezeichnet. Bei Patienten mit schwerem Asthma existieren Behandlungsoptionen, die sich an diesen Phänotypen orientieren.

Zu den häufigsten Phänotypen zählt das allergische Asthma, welches sich meistens in der Kindheit manifestiert. Sputum-Untersuchungen zeigen dabei häufig vor Behandlungsbeginn eine eosinophile Entzündung und diese Patienten sprechen in der Regel gut auf inhalative Kortikosteroide an. Daneben wurde das nicht-allergische Asthma als Phänotyp identifiziert, der bei manchen Patienten nicht mit einer Allergie assoziiert ist und dessen Entzündung neutrophilen, eosinophilen oder paucigranulozytären Ursprungs sein kann. Diese Patienten sprechen in der Regel schlechter auf inhalative Kortikosteroide an.

Dabei finden sich bei erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ähnlich homogene Krankheitscharakteristika (siehe 3.2.1). Damit wird die Vergleichbarkeit des schweren refraktären eosinophilen Asthmas bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen verdeutlicht.

Patienten ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem Asthma, bei denen eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, kommen für die Behandlung mit Mepolizumab in Frage. Pädiatrische Patienten, die für Mepolizumab infrage kommen, werden gemäß dem Anwendungsgebiet und der nationalen und internationalen Empfehlungen zum Management von Asthma den Stufen 4 und 5 der S2k-Leitlinie (bzw. der GINA-Leitlinie) zugeordnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die in der S2k- und GINA-Leitlinie dargestellten Empfehlungen für die Asthmabehandlung zeigen für Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen nur begrenzte Wahlmöglichkeiten auf. Diese Patienten sind neben einer Therapie mit mittel- bzw. hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder einer langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden ausgesetzt. Diese Medikamentenklasse ist zwar für viele Patienten mit schwerem Asthma von Nutzen, jedoch weisen diese Patienten, zum Teil auch trotz einer Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, weiterhin häufige Exazerbationen auf. Bei allen Patienten besteht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine dauerhafte Gabe von oralen Kortikosteroiden, wie oben beschrieben, gravierend auf den Gesundheitszustand und die weitere Entwicklung auswirken.

Innerhalb des schweren Asthmas wurden verschiedene Phänotypen identifiziert. Nur für die Teilpopulation des Phänotyps des schweren allergischen Asthmas (Immunglobulin E (IgE) vermittelte Pathogenese) steht derzeit eine Therapieeskalation mit Omalizumab zur Verfügung.

Mit Mepolizumab kommt nun die erste gezielte Therapieoption als Zusatzbehandlung für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hinzu. Mepolizumab kann bei diesen Patienten die Rate an Exazerbationen deutlich senken, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion dieser Patienten verbessern und eine Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bewirken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Untere Grenze: 2.217 Im Mittel: 2.811 Obere Grenze: 3.475
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Untere Grenze: 2.217 Im Mittel: 2.811 Obere Grenze: 3.475
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	17.049,85	47.927.117,76 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Berechnung mit Mittelwert der Anzahl der Patienten in der GKV			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.927.117,76

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	17.049,85	47.927.117,76
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.927.117,76

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren: 248,28 Jugendliche ≥ 12 Jahre: 248,28 - 496,55	Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren: 331.448,07 Jugendliche ≥ 12 Jahre: 366.454,94 - 732.909,88
		Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren: 37,36 - 140,17 Jugendliche über 12 Jahren: 37,36 - 280,34	Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren: 49.870,41 - 187.126,49 Jugendliche über 12 Jahren: 55.137,62 - 413.780,82
		Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 bzw. 100 bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren: 97,60 - 245,73 Jugendliche ≥ 16 Jahre: 123,92 - 247,85	Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren: 223.987,39 - 563.944,83 Jugendliche ≥ 16 Jahre: 63.944,87 - 127.889,73
		Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	234,25 - 308,83	658.479,58 - 868.134,13
		Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	364,37	1.024.254,06
		Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw.	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 369,71 - 495,28	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 545.694,31 - 731.025,90

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	eosinophilem Asthma		
		Vilanterol/ Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 388,46 - 508,35	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 573.367,26 - 750.321,16
		Budesonid/ Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 367,64 - 1.349,84	Jugendliche ≥ 12 Jahre: 542.630,86 - 1.992.358,16
		Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich
		Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich
		Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	669,86	1.882.965,53
		Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	3.278,60 - 48.321,10	9.216.144,60 - 135.830.623,34
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Mepolizumab 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.

Mepolizumab 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.

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels klar erkennbar in die Patientenakte eingetragen werden.

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

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

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.