

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Reslizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Zusatztherapie mit Reslizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder 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. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Reslizumab in den Stufen 4 bis 5 (nach GINA) abgebildet ist.

Der G-BA hat außerdem festgelegt, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht vollständig an. So sieht er die vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichwertige Alternativen an und wählt eine davon aus. Er benennt eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis als seine Vergleichstherapie und schließt damit Therapieeskalationen mit Tiotropium oder Omalizumab aus seiner Vergleichstherapie aus.

Diese Vorgehensweise des pU ist nicht adäquat. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapieeskalation. Dabei stellen die vom G-BA genannten Optionen keine gleichwertigen Alternativen für die einzelnen Patienten

dar. Die vorliegende Bewertung wird daher abweichend vom pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma identifiziert der pU 2 RCT: die Studien C38072/3082 (3082) und C38072/3083 (3083). Beide Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und werden im Folgenden zusammen beschrieben. Beide Studien sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Studien 3082 und 3083 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer. In die Studien wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit bestätigter Asthmadignose eingeschlossen, die vor Studienbeginn eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/ μ l aufwiesen, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten haben, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) erforderlich machte. Ziel der Studien war ein Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht versus Placebo jeweils alle 4 Wochen. Dabei sollten die Studienpatienten ihre bestehende und seit mindestens 30 Tagen vor Screening stabile Asthmamedikation ohne Veränderungen der Dosierung bis zum Studienende fortsetzen.

Für beide Studien wertet der pU eine Teilpopulation von insgesamt 284 Patienten aus, die 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Gesamtstudienpopulationen umfasst. Dabei schließt der pU Patienten aus, die nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprechen, da Reslizumab für sie nicht zugelassen ist. Insgesamt ist die Definition der relevanten Teilpopulation des pU adäquat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die Studien 3082 und 3083 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit den verschiedenen vom G-BA genannten Optionen nicht geeignet. Grund dafür ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde, da die geforderten Therapieeskalationen im Vergleichsarm weder zum Studienbeginn noch im Verlauf der Studien stattgefunden haben. So war in den jeweiligen Kontrollarmen zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Reslizumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war gemäß Studienbeschreibung keine Therapieeskalation vorgesehen.

Vielmehr sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen die vor Screening bestehende Asthmamedikation ohne Dosisänderung fortgeführt und stabil gehalten werden.

In seinem Dossier gibt der pU zwar an, dass eine Initiierung oder Eskalation einer OCS-Therapie bei Verschlechterung der Asthmasymptome möglich war und legt für beide Studien Auswertungen zur OCS-Anwendung im Studienverlauf vor. Danach hat aber knapp die Hälfte der Patienten in den Placeboarmen gar keine Veränderung ihrer OCS-Therapie (Neubeginn oder Dosiserhöhung einer bereits bestehenden OCS-Therapie) erhalten. Bei den Patienten mit Beginn einer OCS-Therapie erfolgte diese zudem in vielen Fällen zur akuten Behandlung einer Exazerbation. Die Vergleichstherapie ist damit hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten mit OCS nicht adäquat umgesetzt. Eskalationen mit Tiotropium und Omalizumab waren in den Studien nicht vorgesehen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 2: Reslizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	Patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder 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.