

IQWiG-Berichte – Nr. 505

**Reslizumab
(Asthma) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-02
Version: 1.0
Stand: 11.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.01.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-02

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:

- Marco Idzko, Universitätsklinikum, Freiburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Martina Markes
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Reslizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Reslizumab, Asthma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	14
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	14
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	16
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	16
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	37
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Reslizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: OCS-Anwendung in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo	11
Tabelle 4: Reslizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 5: Reslizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	29
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo	37
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo	39
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhaled Corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta2-Sympathomimetikum)
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
OCS	Oral Corticosteroids (orale Kortikosteroide)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SoC	Standard of Care (Therapiestandard)

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 Reslizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2017 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 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.

2.2 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 [3].

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. Vielmehr muss für jeden einzelnen Patienten geprüft werden, welche der vom G-BA genannten Optionen die jeweils individuell am besten geeignete Therapieeskalation darstellt. Da individuelle Kriterien wie Verträglichkeit oder Vorbehandlungen eine von der Auswahl des pU abweichende Therapie notwendig machen können, ist eine Einschränkung auf eine einzige Option der Therapieeskalation nicht sinnvoll. Die vorliegende Bewertung wird daher abweichend vom pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools, da der pU die vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie bei seinen Einschlusskriterien herangezogen hat.

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. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Studien mit einer Mindestdauer von 52 Wochen heranzieht (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:

- Studienliste zu Reslizumab (Stand zum 04.11.2016)
- bibliografische Recherche zu Reslizumab (letzte Suche am 01.11.2016)
- Suche in Studienregistern zu Reslizumab (letzte Suche am 01.11.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Reslizumab (letzte Suche am 23.01.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma identifiziert der pU 2 RCT: die Studien C38072/3082 [4-6] und C38072/3083 [6-8], diese werden im Folgenden als 3082 und 3083 bezeichnet. Beide Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und werden im Folgenden zusammen beschrieben.

Studien 3082 und 3083

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 Asthmadiagnose 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. Zu den weiteren Einschlusskriterien zählte, dass die Patienten einen ACQ-Score von mindestens 1,5 haben mussten und ihre ICS-Dosis mindestens 440 μ g Fluticason oder Äquivalent pro Tag betrug. Zudem war die tägliche Dosis von OCS auf maximal 10 mg begrenzt.

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. Weitere Angaben zu den Studien 3082 und 3083 befinden sich in Tabelle 8, Tabelle 9 sowie Tabelle 10 im Anhang A.

Zusatzauswertungen für die Nutzenbewertung

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. Dies betrifft Patienten unter 18 Jahren, Patienten, deren ICS-Therapie bei Studieneinschluss nicht hoch dosiert war sowie diejenigen, die keine LABA als zusätzliche Kontrollmedikation erhalten haben. Der pU definiert hochdosierte ICS entsprechend den Angaben in der GINA-Leitlinie [9] und unter Berücksichtigung der Fachinformationen [10-15]. 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. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden vorgelegten Studien als umgesetzt ansieht:

- Der pU argumentiert, dass aufgrund der langen Asthmavorgeschichte der eingeschlossenen Patienten die Therapieeskalationsmöglichkeiten bereits vor der Studie ausgeschöpft gewesen seien und man davon ausgehen könne, dass die Studienpatienten bereits beim Studienbeginn individuell optimierte, wenn auch nicht vollständige Symptomkontrolle aufwiesen. Da die Asthmamedikation der eingeschlossenen Patienten bei Studieneinschluss über 30 Tage stabil sein musste, sieht der pU eine Eskalation der Therapie zum Studienbeginn als nicht angezeigt.

- Zudem sei die Anwendung von OCS sowohl als Fortsetzung der Dauerbehandlung als auch zur Behandlung einer Verschlechterung der Symptome erlaubt gewesen.

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. So hat der G-BA bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie spezifiziert, 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 G-BA hat mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vielmehr mehrere Therapieoptionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation benannt. Der pU gibt jedoch keine Gründe an, warum diese Therapieoptionen für die eingeschlossenen Patienten nicht infrage kommen. Gleichzeitig bestand in den Studienpopulationen aufgrund ihres mittleren Symptomscores des ACQ von knapp 3 und der mittleren Anzahl der Asthmaexazerbationen im Vorjahr von mehr als 2 eine unzureichende Asthmakontrolle (siehe Tabelle 10 in Anhang A) [3,16]. Der pU beschreibt selbst, dass bei solchen Patienten ein erhöhtes Exazerbationsrisiko besteht [17]. Die vor Studienbeginn eingesetzte Therapie war damit unzureichend, um das Therapieziel der Asthmakontrolle sicherzustellen. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern [3,16].

Vor dem Hintergrund der fehlenden Therapieeskalation im Kontrollarm zu Studienbeginn wird nachfolgend für die verschiedenen Therapieoptionen dargestellt, ob zumindest im weiteren Studienverlauf Möglichkeiten der Therapieeskalation im Vergleichsarm bestanden, die als eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können.

Möglichkeiten der Therapieeskalation in den Studien 3082 und 3083

Therapieeskalation mittels Tiotropium oder Omalizumab

Tiotropium stellt eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Der pU weist darauf hin, dass Tiotropium für das Anwendungsgebiet Asthma während der Studiendurchführung keine Zulassung besaß. Tatsächlich haben in den zulassungskonformen Teilpopulationen beider Studien insgesamt 26 Patienten (9 %) Tiotropium als off-label Behandlung bereits bei Studieneinschluss erhalten. Als Option einer Therapieeskalation stand Tiotropium im Rahmen der Studien 3082 und 3083 jedoch nicht zur Verfügung.

Omalizumab kann bei Patienten mit einer IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zur Therapieeskalation eingesetzt werden und ist ebenfalls eine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In den vorgelegten Studien war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn und während der Studien nicht erlaubt. Damit hat diese Therapieoption den Patienten im Rahmen der Studien ebenfalls nicht zur Verfügung gestanden. Der pU macht auch keine Angaben darüber, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieeskalation infrage gekommen wäre.

Somit wurden beide oben beschriebene Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 3082 und 3083 nicht umgesetzt.

Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist eine kurzzeitige Therapieeskalation mit OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis. Dabei kann eine OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate als eine zusätzliche Kontrollmedikation (Erhaltungstherapie) für Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko, wie sie im Anwendungsgebiet von Reslizumab beschrieben sind und in die Studien eingeschlossen wurden, angezeigt sein [3].

In den Studien 3082 und 3083 war eine OCS-Erhaltungstherapie als Begleitmedikation dann erlaubt, wenn sie in den 30 Tagen vor der Screeningvisite stabil gewesen war und ohne Änderungen über die Studienzeit hinweg weitergeführt werden konnte (siehe Tabelle 9). Darüber hinausgehend gibt es in den Studienunterlagen keine Angaben darüber, ob der Beginn oder die Eskalation einer Erhaltungstherapie mit OCS im Rahmen der Studien möglich war.

In seinem Dossier gibt der pU jedoch an, dass eine Initiierung oder Eskalation einer OCS-Therapie bei Verschlechterung der Asthmasymptome möglich war. Er legt zudem Auswertungen zur OCS-Anwendung im Studienverlauf vor (siehe Tabelle 3). Er macht aber keine Angaben dazu, ob der Beginn oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung eine verbesserte Symptomkontrolle und eine Vorbeugung von Exazerbationen zum Ziel hatte oder ob sie für die Behandlung einer akuten Exazerbation eingesetzt wurde.

Tabelle 3: OCS-Anwendung in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo

Studie Anwendung Kategorie	3082		3083	
	Reslizumab N = 80	Placebo N = 76	Reslizumab N = 59	Placebo N = 69
OCS-Anwendung zu Studienbeginn^a				
n (%)	13 (16)	26 (34)	10 (17)	8 (12)
Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	33 (41,3)	29 (38,2)	18 (30,5)	28 (40,6)
Dauer der OCS Behandlung (Tage)				
MW (SD)	25,9 (66,7)	26,7 (28,0)	11,1 (7,3)	56,1 (120,3)
Median [Min; Max]	10,0 [3,0; 392,0]	12,0 [2,0; 117,0]	10,0 [1,0 30,0]	12,0 [3,0; 431,0]
Betamethason Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	1,5 (k. A.)	– ^b	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	1,5 [1,5; 1,5]	– ^b	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	16,0 (6,8)	27,1 (5,9)	18,7 (4,6)	19,9 (7,9)
Median [Min; Max]	16,0 [11,2; 20,8]	29,2 [18,4; 32,0]	16,0 [16,0; 24,0]	22,2 [8,5; 32,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	30,8 (10,3)	32,6 (8,1)	28,5 (18,5)	27,5 (9,7)
Median [Min; Max]	30,0 [6,3; 50,0]	34,9 [12,2; 45,0]	23,3 [5,0; 70,0]	30,0 [5,0; 50,0]
Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	5 (6,3)	14 (18,4)	2 (3,4)	5 (7,2)
Dauer der OCS Behandlung (Tage)				
MW (SD)	124,8 (117,7)	227,3 (121,6)	252,5 (16,3)	170,0 (154,4)
Median [Min; Max]	84,0 [10,0; 297,0]	282,0 [7,0; 377,0]	252,5 [241,0; 264,0]	193,0 [8,0; 327,0]
Deflazacort Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	– ^b	48,8 (k. A.)	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	– ^b	48,8 [48,8; 48,8]	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	4,2 (k. A.)	10,2 (3,9)	– ^b	14,1 (14,0)
Median [Min; Max]	4,2 [4,2; 4,2]	9,5 [5,9; 16,0]	– ^b	14,1 [4,2; 24,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	22,4 (9,7)	15,3 (10,1)	8,8 (4,4)	10,5 (0,5)
Median [Min; Max]	22,7 [12,7; 31,4]	12,1 [6,9; 37,5]	8,8 [5,7; 12,0]	10,6 [10,0; 11,0]
a: Angaben basieren auf dem eCRF. Es liegen auch Daten vor, die auf den Angaben basieren, die bei Randomisierung mittels IRT erhoben wurden. Die Abweichung zwischen den Angaben ist jedoch nicht schwerwiegend und für die vorliegende Bewertung nicht relevant.				
b: das Medikament wurde in dem Studienarm nicht verabreicht.				
eCRF: electronic Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; OCS: orale Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Insgesamt wurde bei 57 Patienten (39 %) in den Placeboarmen der Teilpopulationen beider Studien im Studienverlauf eine OCS-Therapie neu begonnen. Aufgrund der kurzen medianen Behandlungsdauer von 12 Tagen ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei mindestens der Hälfte der Patienten um die Therapie einer akuten Exazerbation handelte. Weitere 19 Patienten (13 %) haben eine Dosiserhöhung ihrer bestehenden OCS-Therapie erhalten. Damit haben knapp die Hälfte (48 %) der Patienten in den Placeboarmen gar keine Veränderung ihrer OCS-Therapie erhalten – weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf – obwohl sie laut Einschlusskriterien und Patientencharakteristika bereits bei Studieneinschluss eine schlechte Symptomkontrolle hatten. Bei den Patienten mit Beginn einer OCS-Therapie erfolgte diese zudem in vielen Fällen zur akuten Behandlung einer Exazerbation.

Die Vergleichstherapie ist damit auch hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten mit OCS nicht adäquat umgesetzt.

Ergänzend ist anzumerken, dass das Auftreten einer klinischen Asthmaexazerbation jeweils den primären Endpunkt der Studien darstellt. Ergebnisse für diesen Endpunkt sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar, wenn in einem Studienarm (Interventionsarm), die Patienten eine Therapieeskalation zur Vorbeugung einer Exazerbation erhalten, im anderen Studienarm (Kontrollarm) eine Therapieeskalation in vielen Fällen erst dann stattfindet, wenn mit dem Auftreten einer Exazerbation der Endpunkt der Studie erreicht ist.

Weitere Limitationen der Studien 3082 und 3083

Folgende weitere Limitationen liegen in vorgelegten Studien vor, haben jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung, da die Studien aus oben beschriebenen Gründen für die Bewertung nicht relevant sind.

In der vom pU ausgewerteten Teilpopulation wurden insgesamt 34 % der Patienten bei Studieneinschluss mit Leukotrienantagonisten (LTRA, insbesondere Montelukast) oder Chromonen (Cromoglicinsäure) behandelt. Montelukast und Cromoglicinsäure haben in Deutschland keine Zulassung für schweres Asthma, sodass der Einsatz dieser Wirkstoffe bei den Studienpatienten nicht zulassungskonform war [18,19].

Der Einschluss dieser Patienten in die Nutzenbewertung ist nicht adäquat. Der pU gibt selbst an, dass Patienten ohne LTRA- bzw. Chromonbehandlung in Deutschland die zulassungskonform behandelte Patientengruppe repräsentieren und führt post hoc geplante Subgruppenanalysen durch, um die Effektmodifikation durch das Merkmal „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ zu untersuchen.

Ein weiteres Problem ist, dass entsprechend den Einschlusskriterien nur dann Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie in die Studien aufgenommen wurden, wenn die Dosierung der bestehenden OCS-Behandlung ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag war. Damit ermöglichen die Studien keine Aussagen für besonders schwer kranke Patienten, die ggf. mit höheren OCS-Dosen behandelt werden müssen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 4: 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		

Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf der Grundlage der vorgelegten Evidenz einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

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 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.

Der pU gibt an der Festlegung des G-BA zu folgen, schränkt diese aber ein, indem er aus den benannten Therapien lediglich eine auswählt:

- Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis.

Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass Tiotropium zum Zeitpunkt der Studierendurchführung keine entsprechende Zulassung besaß und für den direkten Vergleich mit Omalizumab keine Studien im Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Vorgehensweise des pU ist nicht adäquat. Eine Einschränkung der patientenindividuellen Therapieeskalationsoptionen auf eine einzige Option, ist nicht sinnvoll, da für einzelne Patienten jeweils unterschiedliche Optionen der von G-BA genannten Therapieeskalationen eine optimale Behandlung darstellen können (siehe Abschnitt 2.3).

Auch der Begründung des pU für die Wahl seiner Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da die Festlegung einer Vergleichstherapie auf Grundlage der verfügbaren Studien methodisch nicht adäquat ist.

Daher wird in der vorliegenden Bewertung der Festlegung des G-BA gefolgt. Die Abweichung des pU hat jedoch keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools und somit keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl 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 Reslizumab bei der Zusatzbehandlung von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu quantifizieren.

Der Fragestellung des pU wird eingeschränkt gefolgt. Für die vorliegende Bewertung sind gemäß Zulassung ausschließlich Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, relevant. Somit ist die Beschreibung der relevanten Patientenpopulation in der Fragestellung des pU nicht ausreichend präzise und umfasst gegebenenfalls eine größere Patientenpopulation als die für die vorliegende Fragestellung relevante Zulassungspopulation von Reslizumab.

Einschlusskriterien

Auch in seinen Einschlusskriterien übernimmt der pU die Definition der Patientenpopulation aus seiner Fragestellung, was ebenfalls nicht adäquat ist.

Des Weiteren gibt der pU in seinen Einschlusskriterien an, dass die Gabe von anderen Therapien parallel zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Ausschlussgrund darstelle. Dieser Festlegung des pU wird nicht gefolgt. Diejenigen Patienten, die in der Begleitbehandlung mit nicht zulassungskonformen Therapieregimen behandelt werden, sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU zwar in seiner Auswahl und der Formulierung seiner Fragestellung angegeben, dass er nur einen Teil der vom G-BA festgelegten Therapien auswählt (siehe Abschnitt 2.7.1). In seinen Einschlusskriterien zieht er jedoch abweichend von seiner eigenen Festlegung die vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA heran. Damit sind die Einschlusskriterien hinsichtlich der Vergleichstherapie dazu geeignet, einen vollständigen Studienpool zu identifizieren.

Darüber hinaus legt der pU in seinen Einschlusskriterien eine Studiendauer von mindestens 52 Wochen fest. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird wie auch für andere chronische Erkrankungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als adäquat angesehen. Zur weiteren Begründung siehe die Bewertung von Mepolizumab [20].

Die oben genannten Abweichungen von der Fragestellung bzw. Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung haben jedoch keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools und somit keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung.

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 Reslizumab 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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU 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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers. Es liegen keine relevanten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist umfasst die beiden RCT 3082 und 3083.

Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab 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, befinden sich in Abschnitt 2.3 sowie in Anhang A.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab 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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Reslizumab herangezogen.

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 Reslizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Reslizumab herangezogen.

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 eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab 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 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab 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 3082 und 3083.

Auf Basis der vorgelegten Studien leitet der pU für erwachsene Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten, die trotz hoher Dosen an inhalativen Kortikosteroiden und einem weiteren Controller eine unkontrollierte Symptomatik aufweisen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Standard of care (SoC) + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo ab. Unter SoC versteht der pU die von ihm gewählte Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1).

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Reslizumab eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Reslizumab herangezogen.

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 Ergebnisse zu Surrogatendpunkten zu verwenden und begründet dies in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4).

Da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht kommentiert.

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 er korrekt gemäß der Fachinformation von Reslizumab als erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist [21].

Nach den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich weiterhin eine Teilpopulation von Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bleiben die Symptome bei einem Teil der Patienten mit schwerem Asthma durch die Anwendung der zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen unkontrolliert. Insbesondere fehle es an zielgerichteten Therapiealternativen für Patienten mit einem Asthmaphänotyp, der durch erhöhte Eosinophilenwerte gekennzeichnet ist.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 5 Schritten.

1) Grundgesamtheit: erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale

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 31.12.2014 heran. Demzufolge lebten 68 119 000 erwachsene Personen in Deutschland [22]. Den Anteil der Patienten mit Asthma bronchiale entnimmt der pU den Ergebnissen der DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland), in deren Rahmen zwischen 2008 und 2011 mittels eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews 7988 erwachsene Personen zu verschiedenen ärztlichen Diagnosen befragt wurden. Die in der Studie ermittelte 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale lag bei 5,0 %; eine Absicherung der Selbstangaben erfolgte unter anderem über ärztliche Befunde. Um einer dennoch bestehenden Unsicherheit ausreichend Rechnung zu tragen, bildet der pU eine Spanne von $\pm 10\%$, innerhalb derer sich die Patientenzahl mit großer Wahrscheinlichkeit bewege. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit errechnet der pU eine Spanne von 3 065 355 bis 3 746 545 erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale in Deutschland.

2) Anteil der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma

Um den Anteil der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma zu ermitteln, hat der pU eine bibliografische Recherche nach Studien, die für diese Fragestellung relevant sind, durchgeführt: Angaben zu dem Anteil von schwerem Asthma entnimmt er den Studien von Kauppi et al. aus dem Jahr 2015 und von Bülow et al. aus dem Jahr 2014 [23,24]. In der Studie von Kauppi et al. [23] wurde dieser Aspekt im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung in finnischen Apotheken untersucht; bei der Studie von Bülow et al. [24] handelt es sich um eine Registeruntersuchung aus Dänemark. Die in den Studien berichteten Anteile liegen bei 4,0 % bzw. 8,1 %. Daraus ergeben sich laut pU 122 614 bis 303 470 erwachsene Patienten mit schwerem Asthma bronchiale.

Der pU schränkt die Patientenpopulation weiter ein auf die Patienten, die mindestens eine Exazerbation im letzten Jahr erlitten haben. Basis hierfür ist der in der Studie von Bülow et al. [24] berichtete Anteil von 19,6 %. Daraus ergeben sich laut pU 24 032 bis 59 480 Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma.

3) Anteil der Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten nutzt der pU ebenfalls die Ergebnisse seiner bibliografischen Recherche: Für die Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten setzt er im nächsten Schritt einen Anteil von 23 % an. Basis hierfür sind die Ergebnisse der Studie von Schleich et al. aus dem Jahr 2014 mit Daten eines belgischen Asthmaregisters [25]. Eosinophilie wurde hier definiert durch ≥ 400 Zellen/ μ l Blut und ≥ 3 % im Sputum. Laut pU ergeben sich folglich 5527 bis 13 680 Patienten in Deutschland, die von schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten betroffen sind.

4) GKV-Zielpopulation

In diesem Schritt setzt der pU (basierend auf den Zahlen der GKV-Versicherten und der Bevölkerungszahl in Deutschland [26,27]) einen GKV-Anteil von 87,01 % an und ermittelt eine GKV-Zielpopulation von 4809 bis 11 903 Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in Deutschland.

5) IgE-Teilpopulation

Für die Ermittlung der IgE-Teilpopulation in der Zielpopulation, die auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommt, zieht der pU die Studien von Izbizki et al. aus dem Jahr 2012 sowie von Schleich et al. aus dem Jahr 2014 heran [25,28], die einen Anteil von 21,1 % bzw. 27 % berichten. Aus der GKV-Zielpopulation fallen somit laut pU 1015 bis 3214 Patienten in die IgE-Teilpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar; die ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation allerdings mit großer Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit zeigt sich

unter anderem im Vergleich der Anteile mit denen in Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Mepolizumab aus dem Jahr 2016 [29]. Die hierzu beitragenden Faktoren aus den einzelnen vom pU durchgeführten Schritten zur Berechnung der Zielpopulation werden im Folgenden dargestellt:

Schritt 1: Grundgesamtheit

Die im ersten Schritt angesetzte Anzahl der erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale ist in der Größenordnung plausibel. Im Unterschied zu der im Dossier zu Mepolizumab [29] zugrunde gelegten Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" [30] wurde bei der hier berücksichtigten DEGS1-Studie die Selbstauskunft befragter Personen zusätzlich auch ärztlich abgesichert bzw. validiert. Bereits in diesem Schritt der Ermittlung der Zielpopulation kommt der pU – im Vergleich zum Dossier zu Mepolizumab [29] – zu einer deutlich geringeren Anzahl erwachsener Patienten mit Asthma bronchiale.

Schritt 2: Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma

Der im zweiten Schritt angesetzte Anteil der Patienten mit schwerem Asthma ist mit Unsicherheit behaftet: Die hierfür herangezogenen Quellen [23,24] basieren auf Arzneimittelverschreibungen in Finnland und Dänemark. Die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar, da die Versorgung und besonders auch die Asthmakontrolle in Deutschland anders als in Dänemark oder Finnland sein können. Über die Literaturrecherche des pU konnte jedoch keine relevante Studie aus Deutschland identifiziert werden, weshalb die Verwendung dieser Quellen nachvollziehbar ist.

Basis für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma ist die Studie von von Bülow et al. [24]. Darin wurde der Anteil der Patienten, die innerhalb eines Jahres mindestens eine Exazerbation hatten, operationalisiert durch die (einmalige) Verschreibung von Prednisolon oder eine Notaufnahme bzw. einen Krankenhausaufenthalt im Laufe eines Jahres. Die Angaben sind, wie oben bereits beschrieben, aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet.

Schritt 3: Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten

Der im nächsten Schritt angesetzte Anteil der Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten basiert auf einem Schwellenwert für erhöhte Eosinophile, der mit ≥ 400 Zellen/ μl Blut und $\geq 3\%$ im Sputum höher ist als der im Dossier zu Mepolizumab (in Kombination mit der Anzahl der Exazerbationen) angewendete Schwellenwert [29].

Durch die beiden Rechenschritte zu den Anteilen der Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma und erhöhten Eosinophilenwerten ergibt sich eine Größe der Zielpopulation, die im Vergleich zu den Angaben im Dossier zu Mepolizumab [29] nur ungefähr ein Drittel beträgt; Gründe hierfür sind bei den jeweiligen Operationalisierungen zu suchen:

Im Dossier zu Mepolizumab [29] wurden die beiden letzten Schritte gemeinsam betrachtet: Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma mussten 2 oder mehr Exazerbationen (gekennzeichnet durch eine Behandlung mit systemischen Steroiden, eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz) innerhalb eines Jahres aufweisen und gleichzeitig einen Schwellenwert für die Eosinophilen überschreiten (wobei dieser Schwellenwert jedoch niedriger lag als im aktuell zu bewertenden Dossier).

Schritt 5: IgE-Teilpopulation

Die Daten, die für die Ermittlung der IgE-Teilpopulation herangezogen wurden, entstammen beide aus kleinen Kollektiven (350 bzw. 123 Patienten) und sind dementsprechend als unsicher einzustufen. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Daten aus Israel [28] auf Deutschland fraglich. Die aus diesen beiden Kollektiven ermittelte Spanne umfasst den entsprechenden Schätzwert aus dem Dossier zu Mepolizumab [29], wobei dort aufgrund der kleinen Stichprobe in der verwendeten Auswertung ein wesentlich größeres Konfidenzintervall dargestellt wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich eine deutlich geringere Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Vergleich zum Dossier zu Mepolizumab [29] ergibt. Diese Abweichung kann mit einer unterschiedlichen Definition der Zielpopulation, einer niedrigeren Schätzung des Anteils der Patienten mit Asthma und des Anteils der Patienten mit schwerem Asthma begründet werden. Außerdem tragen die eingesetzten unterschiedlichen Operationalisierungen zur Berechnung des Anteils der Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma und erhöhten Eosinophilen ebenfalls zu Unterschieden bei. Aufgrund dieser Abweichungen ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Größe der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2021 jährlich um 0,3 % zunehmen wird. Basis seiner Annahme ist die Zunahme der 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale in den GEDA-Studien („Gesundheit in Deutschland aktuell“) der Jahre 2009, 2010 und 2012 [31-33].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 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 für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Kortikosteroiden und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend kontrolliert sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie von Reslizumab bestimmt: eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und 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 LABA und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.

Der pU stellt neben den Kosten für Reslizumab die Kosten für folgende Wirkstoffe dar:

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

Weiterhin sind unter anderem die oralen LABA Clenbuterol und Bambuterol sowie die Fixkombination Clenbuterol/Ambroxol im Anwendungsgebiet zugelassen. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11-13,21,34-46].

Reslizumab wird laut Fachinformation [21] alle 4 Wochen intravenös verabreicht, Omalizumab je nach Körpergewicht und gemessenem IgE-Basiswert alle 2 bis 4 Wochen [45].

Bei den oralen Kortikosteroiden sehen die Vorgaben des G-BA eine kurzzeitige Anwendung in der niedrigst-wirksamen Dosis vor. Der pU stellt hier sowohl den Fall einer niedrigdosierten kontinuierlichen Langzeitbehandlung laut Fachinformation [42] dar als auch eine 7-tägige Kurzzeittherapie bei einer akuten Verschlechterung des Asthmas nach den aktuellen Angaben der Globale Initiative for Asthma (GINA, [3]).

Bei den anderen Präparaten geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [11-13,21,34-46].

Bei den inhalativen Kortikosteroiden Beclometason, Budesonid und Fluticason geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hochdosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU bei der Berechnung der unteren Grenze der Spanne die Empfehlungen für hohe Dosierungen bei Erwachsenen nach GINA [3] sowie nach der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma [47]. Er legt seinen Berechnungen die Dosierung zugrunde, die unter Berücksichtigung der Wirkstoffmenge je Dosierungseinheit der jeweiligen Inhalationsgeräte der empfohlenen Dosierung am nächsten kommt. Als Obergrenze legt der pU die maximale Dosierung laut jeweiliger Fachinformation zugrunde [11,34,36].

Bei Beclometason ergeben sich ein geringerer Verbrauch und somit geringere Therapiekosten, wenn ein Präparat mit einer feineren Partikelgrößenverteilung angesetzt wird.

Für die oralen Kortikosteroide setzt der pU in der niedrigdosierten Langzeitbehandlung die gemäß der Fachinformation von Prednison und Prednisolon vorgegebene Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg an [42,43]. In der 7-tägigen Kurzzeittherapie nach den Angaben der GINA setzt der pU eine Dosierung von bis zu 50 mg pro Tag an [3].

3.2.3 Kosten

Reslizumab ist mit Stand vom 15.01.2017 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 01.11.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass außer bei der Therapie mit Omalizumab [45] gemäß der Fachinformationen bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

Für Omalizumab setzt der pU die Kosten für die einmalige Bestimmung des Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn laut Fachinformation an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und bei Omalizumab zudem die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten von Reslizumab, Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid, Mometason, Formoterol, Salmeterol, den vom pU dargestellten Fixkombinationen aus ICS +

LABA, den oralen Kortikosteroiden, Tiotropium und Omalizumab sind in ihrer Größenordnung plausibel.

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

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 7.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Jahrestherapiekosten von Reslizumab geringer ausfallen als im Dossier angegeben, da bei einigen Patienten mit Kontraindikationen und / oder Therapieabbrüchen zu rechnen ist. Da neben diesen Faktoren auch Patientenpräferenzen und die Marktentwicklung die Versorgungsanteile beeinflussen, ist nach Aussage des pU die Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils nicht konkret bezifferbar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die im Vergleich zum Dossier zu Mepolizumab [29] niedrigere Patientenzahl kann insbesondere mit einer unterschiedlichen Definition der Zielpopulation, einer niedrigeren Schätzung des Anteils der Patienten mit Asthma und des Anteils der Patienten mit schwerem Asthma begründet werden. Außerdem tragen die eingesetzten unterschiedlichen Operationalisierungen zur Berechnung des Anteils der Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma und erhöhten Eosinophilen dazu bei, dass sich die in beiden Dossiers berechneten Zielpopulationen unterscheiden.

Bei den inhalativen Kortikosteroiden Beclometason, Budesonid und Fluticason geht der pU von einer hochdosierten Behandlung aus. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Reslizumab, Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid, Mometason, Formoterol, Salmeterol, den vom pU darstellten Fixkombinationen aus ICS + LABA, den oralen Kortikosteroiden, Tiotropium und Omalizumab sind in der Größenordnung plausibel. Es sind weitere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet zugelassen, die der pU jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Reslizumab ist angezeigt als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: 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		

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
Reslizumab	erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	4809 bis 11 903 davon 1015 bis 3214 Patienten in der IgE-Teilpopulation	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Gründe hierfür liegen neben einer unterschiedlichen Definition der Zielpopulation in der Definition relevanter Schwellenwerte (zum Beispiel für die Asthma-Kontrolle als auch die Eosinophilie) als auch in der Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten (zum Beispiel durch fehlende Daten aus Deutschland).
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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^{a,b}	Kommentar
Reslizumab (+Basistherapie ^c)	erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	23 527,53 (+Kosten für die Basistherapie ^c)	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
patientenindividuelle Therapieeskalation der Basistherapie ^c mit folgenden Wirkstoffen :	erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist		Der pU geht von einer hochdosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
ICS:			
Beclometason		299,54–499,23	Bei Beclometason ergeben sich ein geringerer Verbrauch und somit geringere Therapiekosten, wenn ein Präparat mit einer feineren Partikelgrößenverteilung angesetzt wird.
Budesonid		210,24–224,62	
Fluticason		213,02–495,67	
Ciclesonid		90,12	
Mometason		282,88	
LABA:			Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel
Formoterol		308,83–617,66	
Salmeterol		364,39–728,78	
Fixkombinationen aus ICS und LABA ^c :			
Beclometason/Formoterol	973,82–1340,46		
Budesonid/Formoterol	696,06–1392,11		
Salmeterol/Fluticason	380,05–505,53		
Vilanterol/Fluticason	403,20–527,18		
Formoterol/Fluticason	419,87–716,78		

(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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
OCS:	erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist		Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Prednison (Kurzzeittherapie)		8,60	
Prednison (niedrigdosierte Langzeittherapie)		51,87–155,60	
Prednisolon (Kurzzeittherapie)		3,89	
Prednisolon (niedrigdosierte Langzeittherapie)		47,45–142,35	
Sonstiges:			Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Tiotropium	670,71		
Omalizumab	3227,43–47 481,54 ^d		
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten c: Die Basistherapie besteht aus hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Bronchodilatator; OCS: orales Kortikosteroid; 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.

„Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von CINQAERO® entnommen.

CINQAERO sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des oben genannten Anwendungsgebiets haben.

Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden.

CINQAERO sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist während der Infusion und für einen angemessenen Zeitraum danach zu beobachten. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie Symptome von schwerwiegenden allergischen Reaktionen erkennen können.

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht alle 4 Wochen. CINQAERO wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht. Die Infusion wird etwa 20 bis 50 Minuten dauern.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und nach Ihrer Infusion

CINQAERO ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

CINQAERO ist nur zur intravenösen Infusion. Es darf weder subkutan, oral noch intramuskulär verabreicht werden.

Das entsprechende Volumen von CINQAERO ist in einen Infusionsbeutel mit 50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu geben. Das aus der/den Durchstechflasche(n) benötigte Volumen (in ml) wird wie folgt berechnet: $0,3 \times$ Körpergewicht des Patienten (in kg).

Das verdünnte Arzneimittel wird dann als intravenöse Infusion über 20 – 50 Minuten hinweg verabreicht, wobei ein steriler, nicht pyrogener Einweg-Infusionsfilter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verwenden ist. CINQAERO darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünntes Konzentrat verabreicht werden. Die Infusion muss sofort beendet werden, wenn es beim Patienten zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Reslizumab oder einen der sonstigen Bestandteile kommt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Reslizumab sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.“

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]. 23.08.2016 [Zugriff: 31.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2016 [Zugriff: 28.02.2017]. URL: <http://www.ginasthma.org>.
4. *Teva Global Branded Pharmaceutical Products R, Inc D. Clinical Study Report - C38072/3082. 2015.
5. *Clinical Trials Register. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma C38072/3082 [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287039>.
6. *Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, Bateman E, Brusselle G, Bardin P. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine [online] 2015; 3(5): 355-366. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/975/CN-01066975/frame.html>.
7. *Teva Global Branded Pharmaceutical Products R, Inc D. Clinical Study Report - C38072/3083. 2015.
8. *Clinical Trials Register. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma C38072/3083 [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285323>.
9. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma 2015.
10. *Teva GmbH. Beclometason-CT 0,05 mg / 0,10 mg / 0,20 mg Dosieraerosol. 2016.
11. *GlaxoSmithKline GmbH Co KG. Fachinformation Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol. 2016.
12. *Takeda. Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. 2016.
13. *Msd Sharp Dohme. Fachinformation ASMANEX® Twisthaler®. 2014.
14. *Orion Corporation. Fachinformation Budesonid Easyhaler. 2016.

15. *Chiesi GmbH. Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation Lösung. 2016.
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
17. *Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine* 2007; 101(3): 481-489.
18. AbZ Pharma. Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 28.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Ratiopharm. Cromo-ratiopharm Inhalationslösung: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 28.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-03 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 385). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. *Teva Pharmaceuticals Limited. Fachinformation CINQAERO. 2016.
22. *Bundesministerium für Bildung und Forschung. Daten-Portal des BMBF (Tabelle 0.14) [online]. URL: <http://www.datenportal.bmbf.de/portal/de/K02.html>.
23. *Kauppi P, Peura S, Salimaki J, Jarvenpaa S, Linna M, Haahtela T. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pac Allergy* 2015; 5: 32-39.
24. *von Bulow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 759-767.
25. *Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014; 108: 1723-1732.
26. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung–Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2014. 2014.
27. *Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
28. *Izbicki G, Grosman A, Weiler Z, Shulimzon T, Laxer U, Fink G. National asthma observational survey of severe asthmatics in Israel: the no-air study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012; 8: 8.

29. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Incruse): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; schweres refraktäres eosinophiles Asthma; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 28.01.2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1330/2016-01-28_Modul3A_Mepolizumab.pdf.
30. Robert Koch-Institut. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012"; Asthma bronchiale [online]. 08.04.2015 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma_bronchiale.pdf;jsessionid=428F96C277A1224AB3FAEA82A282781D.2_cid381?_blob=publicationFile.
31. *Robert-Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2014. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
32. *Robert-Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. 2011.
33. *Robert-Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. 2012.
34. *P. B. Pharma GmbH. Fachinformation Cyclocaps Beclometason 400 µg. 2011.
35. *AstraZeneca GmbH. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. 2016.
36. *P. B. Pharma GmbH. Fachinformation Cyclocaps Budesonid 800 µg. 2012.
37. *GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus®. 2015.
38. *Chiesi GmbH. Fachinformation FOSTER® NEXThaler® 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis. 2016.
39. *Chiesi GmbH. Fachinformation FOSTER® NEXThaler®200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation. 2016.
40. *AstraZeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. 2016.
41. *GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani® Diskus®. 2015.
42. *Merck Serono. Fachinformation Decortin® Tabletten. 2015.
43. *Merck Serono. Fachinformation Decortin® H Tabletten. 2014.
44. *Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva® Respimat®. 2016.
45. *Novartis. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung. 2016.

46. *Meda Pharma GmbH Co KG. Fachinformation Novopulmon® 200 Mikrogramm Novolizer®/Novopulmon® 400 Mikrogramm Novolizer®. 2016.

47. *Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2013.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
3082	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (12–75 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ eosinophilem Asthma ▪ bestehender Therapie mit Fluticason (inhalativ) $\geq 440 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Äquivalent und ggf. einer bei Screening und Studienbeginn stabilen OCS-Therapie ($\leq 10 \text{ mg}/\text{Tag}$ Prednison oder Äquivalent) ▪ ACQ-Score $\geq 1,5$ bei Screening und Studienbeginn ▪ mindestens einer Asthma-exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mit Gabe oraler, i. m oder i. v. Kortikosteroide über mindestens 3 Tage ▪ Symptomen, die nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert sind 	Reslizumab (N = 245) Placebo (N = 244) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^b : Reslizumab (n = 80) Placebo (n = 76)	Screening: 2–4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 90 (± 7) Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension teilnahmen)	102 Zentren in Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Israel, Kolumbien, Malaysia, Neuseeland, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA 04/2011–03/2014	primär: Häufigkeit von CAE sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
3083	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (12–75 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ eosinophilem Asthma ▪ bestehender Therapie mit Fluticason (inhalativ) $\geq 440 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Äquivalent und ggf. einer bei Screening und Studienbeginn stabilen OCS-Therapie ($\leq 10 \text{ mg}/\text{Tag}$ Prednison oder Äquivalent) ▪ ACQ-Score $\geq 1,5^b$ bei Screening und Studienbeginn ▪ mindestens einer Asthma-exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mit Gabe oraler, i. m oder i. v. Kortikosteroide über mindestens 3 Tage ▪ Symptomen, die nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert sind 	Reslizumab (N = 232) Placebo (N = 232) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^c : Reslizumab (n = 59) Placebo (n = 69)	Screening: 2–4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 90 (± 7) Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension teilnahmen)	82 Zentren in Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Südkorea, Mexiko, Peru, Rumänien, Russland, Slowakei, Taiwan, Ukraine, USA 03/2011–04/2014	primär: Häufigkeit von CAE sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt. b: ACQ Werte $> 1,5$ zeigen ein schlecht kontrolliertes Asthma an [3]. c: Patienten ≥ 18 Jahre mit einer Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und LABA und ggf. OCS. ACQ: asthma control questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle); CAE: klinische Asthmaexazerbation; i. m: intramuskulär; i. v.: intravenös; n: relevante Teilpopulation des pU; LABA: langwirksame Bronchodilatoren; 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 – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
3082	Reslizumab 3 mg/kg Körpergewicht, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage) + Unveränderte Fortführung der bestehenden Asthmatherapie	Placebo, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage) + Unveränderte Fortführung der bestehenden Asthmatherapie	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unveränderte Fortführung der bestehenden und 30 Tage vor Screening stabilen Asthmatherapie (einschließlich ICS, OCS, Antileukotriene, 5-Lipoxygenase Inhibitoren, Cromoglycinsäure) <p>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab innerhalb von 6 Monaten vor Screening ▪ systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika und monoklonale Anti-TNF Antikörper innerhalb von 6 Monaten vor Screening ▪ Anti-hIL-5 monoklonale Antikörper (Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab)
3083	siehe Angaben zur Studie 3082		
<p>hIL: humanes Interleukin-5; ICS: inhalatives Kortikosteroid; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; LABA: langwirksame Bronchodilatoren; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer des Asthmas [Jahre] MW (SD)	Anzahl Exazerbationen ^a MW (SD)	FEV ₁ % Sollwert MW (SD)	ACQ-7 Score ^b Baseline MW (SD)	Anzahl eosinophile Blutzellen [10 ⁹ /l] MW (SD)	Region USA / Europa / andere %	Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
3082											
Reslizumab	80	50 (12)	53 / 48	19,8 (15,6)	1,9 (1,6)	60,4 (20,2)	2,9 (0,9)	0,8 (1,2)	18 / 43 / 40	k. A.	k. A.
Placebo	76	47 (12)	63 / 37	20,3 (16,1)	2,4 (2,7)	60,0 (19,1)	3,0 (0,9)	0,7 (0,8)	16 / 51 / 33	k. A.	k. A.
3083											
Reslizumab	59	48 (12)	64 / 36	20,0 (14,5)	2,3 (1,9)	65,9 (21,4)	2,8 (1,0)	0,7 (0,4)	7 / 69 ^c / 24	k. A.	k. A.
Placebo	69	49 (13)	62 / 38	14,7 (11,5)	2,3 (2,1)	66,5 (17,7)	2,6 (0,8)	0,7 (0,6)	6 / 67 ^c / 28	k. A.	k. A.
<p>a: innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn und verbunden mit einer mindestens 3-tägigen Gabe systemischer Kortikosteroide</p> <p>b: ACQ Werte > 1,5 zeigen ein schlecht kontrolliertes Asthma an [3].</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>ACQ: Fragebogen zur Asthmakontrolle (asthma control questionnaire); FEV₁: forsierte Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patienten in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>											

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. 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	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Idzko, Marco	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?