

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatzbehandlung <sup>b</sup> bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der mittel dosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hoch dosierte ICS und LABA oder</li> <li>▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab<sup>d</sup> zusätzlich zu hoch dosierten ICS und LABA und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ ggf. der mittel bis hoch dosierten ICS und LABA mit OCS<sup>e, f</sup></li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Mepolizumab nur zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) indiziert ist.</p> <p>c: Gemäß G-BA ist das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 bis 5 abgebildet ist. Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>d: Nur bei Patientinnen und Patienten, für die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllt sind.</p> <p>e: Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.</p> <p>f: Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GINA: Global Initiative for Asthma; IgE: Immunglobulin E; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orales Kortikosteroid</p>	

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung geändert (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 11.12.2018). Die neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zuvor vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Angaben in Tabelle 2). Diese Unterlagen sind für die vorliegende Bewertung weiterhin relevant.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Zur Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs: MENSA, MUSCA und SIRIUS) sowie 4 einarmige Mepolizumab-Studien (200363, COSMOS, COSMEX und OSMO) heran. Der pU weist darauf hin, dass ein Großteil der in diesen Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Erwachsene sind, und nur wenige Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden.

Der pU legt daher Daten aus den oben genannten Studien vor, die aus seiner Sicht zeigen, dass die Ergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden können (Evidenztransfer). Hierfür beschränkt sich der pU auf eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse (z. B. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bei dichotomen Endpunkten oder eine Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bei stetigen Endpunkten) pro Studienarm und Studie für die aus Sicht des pU relevanten Endpunkte. Eine Gesamtbetrachtung unter Verwendung aller Studien erfolgt durch den pU nicht. Um Unsicherheiten in den ermittelten Ergebnissen von dichotomen Endpunkten zu quantifizieren, berechnet der pU die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Für den pU besteht bei dichotomen Endpunkten eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen, wenn die Konfidenzintervalle sich bei beiden Patientenpopulationen überlappen und bei stetigen Endpunkten, wenn die Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn zwischen Erwachsenen und der pädiatrischen Zielpopulation ähnlich sind. Da dies für die von ihm betrachteten Daten zutrefte, schlussfolgert der pU, dass die Ergebnisse für Erwachsene und Kinder / Jugendliche vergleichbar seien. Für den pU ergibt sich daher, dass der vom G-BA in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren auf Basis der Mepolizumab-Studie SIRIUS für Erwachsene abgeleitete Zusatznutzen auf Kinder und Jugendliche übertragbar sei.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die reine Gegenüberstellung der Ereignisanteile oder Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn für Erwachsene mit denen bei Kindern und

Jugendlichen innerhalb der Mepolizumab-Arme bzw. innerhalb der Placeboarme – sofern in den Studien vorliegend – ist nicht geeignet, um die Vergleichbarkeit von Effekten (Mepolizumab vs. Placebo) für Mepolizumab zwischen Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen zu belegen. Ziel eines Evidenztransfers ist es, zu zeigen, dass sich die Behandlungseffekte, die sich bei Erwachsenen zeigen, auf Kinder und Jugendliche übertragen lassen. Daten zu Effekten von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen bei patientenrelevanten Endpunkten liegen nicht vor. Es ist zudem anzumerken, dass sich durch die sehr geringe Anzahl an Kindern und Jugendlichen in den vorliegenden Studien eine geringe Präzision der Schätzung ergibt – nicht nur bei dem vom pU vorgelegten Vergleich von Ereignisanteilen, sondern auch bei einem potenziellen Vergleich von Effekten. Die Tatsache, dass sich in einer solchen Konstellation die resultierenden sehr breiten Konfidenzintervalle überlappen, ist kein Indiz für die Vergleichbarkeit der Daten von Erwachsenen mit denen von Kindern und Jugendlichen. Bei den stetigen Endpunkten ist ein Vergleich der Mittelwerte zu den Änderungen aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen aus dem gleichen Grund nicht aussagekräftig.

Das vom pU gewählte Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um einen Evidenztransfer der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche durchzuführen.

Insgesamt ist die vom pU vorgelegte Evidenz der RCTs (MENSA, MUSCA und SIRIUS) und 1-armigen Studien (200363, COSMOS, COSMEX [in Modul 4 A als 201312 benannt] und OSMO) aus folgenden Gründen nicht ausreichend, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche zu treffen.

- Eine Voraussetzung für einen Evidenztransfer von Ergebnissen für Erwachsene auf Kinder / Jugendliche ist das Vorliegen relevanter Studien mit Erwachsenen, aus denen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten entnommen werden können. Diese ist jedoch jeweils für die Studien MENSA und MUSCA nicht erfüllt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde jeweils nicht umgesetzt, da keine ausreichende patientenindividuelle Therapieeskalation erfolgte.
- Auf Basis der Studie SIRIUS hat der G-BA in seinem Beschluss vom 21.07.2016 für Mepolizumab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen speziell für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, ausgesprochen; insgesamt liegen in den vom pU vorgelegten Studien (RCTs, 1-armige Studien) maximal Daten von 2 Jugendlichen und 1 Kind (jeweils im Mepolizumab-Arm) mit regelmäßiger OCS-Gabe vor. Diese Datenbasis ist nicht ausreichend, um von einer Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder auszugehen.
- Die vom pU vorgelegten Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO sind für die Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund des 1-armigen Studiendesigns nicht geeignet, um

Aussagen zu einem Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma vor.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab.

Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung <sup>b</sup> bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der mittel dosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hoch dosierte ICS und LABA oder</li> <li>▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab<sup>d</sup> zusätzlich zu hoch dosierten ICS und LABA und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ ggf. der mittel bis hoch dosierten ICS und LABA mit OCS<sup>e, f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Es wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Mepolizumab nur zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) indiziert ist.  c: Gemäß G-BA ist das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 bis 5 abgebildet ist. Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  d: Nur bei Patientinnen und Patienten, für die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllt sind.  e: Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.  f: Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GINA: Global Initiative for Asthma; IgE: Immunglobulin E; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orales Kortikosteroid</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.