

IQWiG-Berichte – Nr. 703

**Mepolizumab  
(Asthma bei Jugendlichen und  
Kindern ab 6 Jahren) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-58  
Version: 1.0  
Stand: 20.12.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Mepolizumab (Asthma bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

24.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-58

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Katharina Hirsch
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Mepolizumab, Asthma, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT01691508, NCT01691521, NCT02281318

**Keywords:** Mepolizumab, Asthma, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT01691508, NCT01691521, NCT02281318

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 RCTs MENSA und MUSCA als Basis für einen Evidenztransfer nicht geeignet .....	10
2.3.2 Daten für Evidenztransfer auf Basis der Studie SIRIUS nicht ausreichend.....	15
2.3.3 Vom pU herangezogene 1-armige Studien .....	16
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>17</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>17</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>18</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>19</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	19
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	19
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	20
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	21
2.7.3.2 Studienpool .....	22
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	22
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	22
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	23
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	23
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	25
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	25

2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	25
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	26
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	26
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	26
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	26
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	26
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>27</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	27
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	27
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>29</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	30
3.2.2	Verbrauch .....	30
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6	Versorgungsanteile .....	31
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>38</b>
	<b>Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA .....</b>	<b>48</b>
	<b>Anhang B – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen 1-armigen Studien .....</b>	<b>50</b>

**Anhang C – Ergebnisse zur OCS-Reduktion in der Studie SIRIUS ..... 56**  
**Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige  
sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 57**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab .....	3
Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab .....	7
Tabelle 5: Einsatz von nicht inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der Studie – RCT, MUSCA, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo .....	13
Tabelle 6: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
Tabelle 7 Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	33
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	34
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA – RCT, Mepolizumab vs. Placebo .....	48
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo .....	49
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – 1-armige Studien mit Mepolizumab .....	50
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen – 1-armige Studien mit Mepolizumab .....	54
Tabelle 14: Ergebnisse (OCS-Reduktion) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo .....	56

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	Long-acting beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	Oral Corticosteroid (orales Kortikosteroid)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2018 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung 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](http://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 4 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

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung 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.

## 2.2 Fragestellung

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

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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>d</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 [3]. 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 [4] und des Therapiehinweises zu Omalizumab [5] 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>	

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

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 4 der vorliegenden Nutzenbewertung). 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Mepolizumab (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Mepolizumab (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 17.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 02.10.2018)

Der pU sucht nach Studien, in die Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen sind. Der pU akzeptiert auch Studien, in die neben der pädiatrischen Population auch erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind. Er sucht dabei zunächst nach RCTs, führt aber zusätzlich eine Suche nach weiteren interventionellen Studien zu Mepolizumab durch.

Durch die Überprüfung des Studienpools anhand dieser Kriterien wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

### **Vom pU vorgelegte Studien**

Zur Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU die RCTs MENSA [6-13], MUSCA [14-20] und SIRIUS [21-27] sowie als weitere Untersuchungen die 1-armigen Mepolizumab-Studien 200363 [28-34], COSMOS [35-41], COSMEX (in Modul 4 A als 201312 benannt) [42-48] und OSMO [49-55] heran. Die Studie COSMOS ist eine gemeinsame Follow-up-Studie der beiden Studien MENSA und SIRIUS. Die Studie COSMEX ist wiederum eine Follow-up-Studie der Studie COSMOS, in die somit ausschließlich Patientinnen und Patienten der Studie COSMOS eingeschlossen sind.

### **Vorgehen des pU zum Evidenztransfer**

Der pU erläutert, dass ein Großteil der in diesen Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Erwachsene sind und nur wenige Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden. Daher beabsichtigt der pU einen Transfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder durchzuführen.

Der pU gibt an, dass die Grundlage für die Übertragung von Evidenz eine angemessene Vergleichbarkeit der Erkrankung, des Wirkmechanismus sowie der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ist [56].

Für die Durchführung des Evidenztransfers stellt der pU die Daten von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen den Daten bei Erwachsenen aus den oben genannten RCTs und 1-armigen Studien gegenüber. 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 [57] 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 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 nicht aussagekräftig.

Das vom pU gewählte Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um einen Evidenztransfer der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche durchzuführen. Im Folgenden wird jedoch die vom pU vorgelegte Evidenz der RCTs (MENSA, MUSCA und SIRIUS) und 1-armigen Studien (200363, COSMOS, COSMEX und OSMO) dahin gehend bewertet, ob diese Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche erlauben.

### **2.3.1 RCTs MENSA und MUSCA als Basis für einen Evidenztransfer nicht geeignet**

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.

#### **Studie MENSA**

Die Studie MENSA hat der pU bereits zur Bewertung des Zusatznutzens bei Erwachsenen im ansonsten gleichen Indikationsgebiet herangezogen (siehe hierzu die Dossierbewertung A16-03 [58] und das zugehörige Addendum A16-33 [59]). Eine ausführliche Beschreibung dieser Studie ist diesen Dokumenten zu entnehmen.

In der Nutzenbewertung von Mepolizumab für Erwachsene wurde die Studie MENSA als nicht relevant beurteilt, da die vom G-BA für Erwachsene festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Studie nicht umgesetzt wurde [58,59]. Diese Einschätzung hat der G-BA in seiner Beschlussfassung bestätigt (siehe hierzu die Angaben in den Tragenden Gründen [60] und den Beschluss zu Mepolizumab [57]). Ein Evidenztransfer ist aufgrund fehlender Daten für Erwachsene daher nicht möglich.

#### **Studie MUSCA**

Die Studie MUSCA weist ein ähnliches Studiendesign wie die Studie MENSA auf. In dieser Studie ist ebenfalls die vom G-BA für Erwachsene festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit sind auch aus der Studie MUSCA keine relevanten Daten für Erwachsene vorhanden. Da diese Studie vom pU erstmalig vorgelegt wurde, wird im Folgenden das Studiendesign sowie die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben.

Die Studie MUSCA ist eine multizentrische, 2-armige, randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma und einer regelmäßigen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und einer weiteren Kontrollmedikation. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens

2 Exazerbationen trotz Einnahme hoch dosierter ICS erfahren haben, die eine zusätzliche Medikation mit systemischen Kortikosteroiden erforderten.

In die Studie wurden 556 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder dem Mepolizumab-Arm oder dem Placeboarm zugeteilt. Insgesamt wurden 9 Jugendliche (Alter  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahre) eingeschlossen, von denen 6 Jugendliche Mepolizumab und 3 Jugendliche Placebo erhielten. Die Anwendung von Mepolizumab entsprach den Angaben der Fachinformation [61].

Während der Studie sollten die Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehenden Erhaltungstherapien bis zum Studienende fortsetzen. Eine Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) war möglich. Die zusätzliche Einnahme einer Kontrollmedikation (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA], Leukotrien-Rezeptorantagonisten oder Theophyllin) war erlaubt, wenn diese bereits 3 Monate vor Randomisierung begonnen wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Gesamtpunktzahl des St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ), als sekundäre Endpunkte wurden Morbidität, weitere Endpunkte der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Weitere Angaben zur Studie MUSCA befinden sich in Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie MUSCA nicht umgesetzt***

Die Studie MUSCA ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden. So war in der Studie zu Studienbeginn im Kontrollarm neben der zusätzlichen Gabe von Placebo keine Therapieeskalation vorgesehen. Auch während des Studienverlaufs war jeweils in beiden Armen zwar die Gabe von Bedarfsmedikation möglich, der Beginn oder die Eskalation einer Kontrollmedikation war jedoch nicht als Bestandteil der Therapie geplant.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, dass in der Studie MUSCA eine patientenindividuelle Therapieeskalation möglich und eine individuelle Eskalation bereits bei Studieneinschluss erfolgt ist. Der pU beschreibt zudem, dass gemäß Einschlusskriterien der im Dossier dargestellten Studien fast alle Patientinnen und Patienten bereits hoch dosiertes ICS und eine weitere Kontrollmedikation erhielten. Der pU führt aus, dass die Patientinnen und Patienten zusätzliche Asthmakontrollmedikationen erhalten konnten, sofern dies medizinisch indiziert war. Den Argumenten des pU wird nicht gefolgt und die Situation der Studie MUSCA nachfolgend für die verschiedenen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erläutert. Im Hinblick auf den vom pU geplanten Evidenztransfer erfolgt diese Betrachtung für Erwachsene und Kinder / Jugendliche. Die vom G-BA benannten Therapien sind im Therapie-schema der GINA für die Therapiestufen 4 und 5 aufgeführt [3].

### ***Möglichkeiten der Therapieeskalation in der Studie MUSCA***

#### *Therapieeskalation mittels Dosiserhöhung der ICS und LABA*

Eine Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist eine Eskalation von mittel auf hoch dosierte ICS und LABA. Hierzu gibt der pU an, dass mit der Erfüllung der Einschlusskriterien – ICS-Dosis bei Studieneinschluss  $\geq 880 \mu\text{g}/\text{Tag}$  Fluticasonpropionat oder Vergleichbares bei Erwachsenen und ICS-Dosis bei Studieneinschluss  $\geq 440 \mu\text{g}/\text{Tag}$  Fluticasonpropionat oder Vergleichbares bei Jugendlichen – die Möglichkeit einer Dosiseskalation für alle Patientinnen und Patienten bereits ausgeschöpft war. ICS / LABA-Fixkombination sollten Erwachsene bei Studieneinschluss in der höchsten zugelassenen Erhaltungsdosis und Jugendliche ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren) in der mittleren zugelassenen Erhaltungsdosis des jeweiligen Landes erhalten.

In Bezug auf die Dosiseskalation der langfristigen Erhaltungstherapie mit ICS wird die Einschätzung des pU geteilt. Jedoch ist gemäß der Zulassung für Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eine kurzfristige ICS-Dosiseskalation für Fluticason bis zu  $2000 \mu\text{g}/\text{Tag}$  z. B. bei einer Verschlechterung von Symptomen möglich [62]. Diese Art der Therapieeskalation war in der Studie MUSCA nicht vorgesehen, und es ist nicht ersichtlich, inwiefern sie den Patientinnen und Patienten nach individueller Erwägung zur Verfügung stand.

Im Hinblick auf die ICS / LABA-Fixkombination gibt die aktuelle GINA-Leitlinie aus dem Jahr 2018 an, dass nicht nur für Erwachsene, sondern auch für Jugendliche eine hoch dosierte ICS / LABA-Kombination erwogen werden kann [63]. Angaben zur tatsächlichen Dosierung zu Studienbeginn oder zu Änderungen der ICS / LABA-Dosierung im Verlauf der Studie liegen in den vom pU vorgelegten Unterlagen nicht vor. In der Studie MUSCA sollten die Patientinnen und Patienten ihre Erhaltungstherapien beibehalten. Es wird daher angenommen, dass die Optionen einer Erhöhung der ICS / LABA-Fixkombination bei den in der Studie MUSCA eingeschlossenen Jugendlichen nicht zur Anwendung kam.

#### *Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von OCS*

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist der Beginn einer (zeitlich begrenzten) systemischen Erhaltungstherapie mit OCS. OCS waren grundsätzlich in der Studie MUSCA als Begleittherapie zugelassen. Gemäß Studienbeschreibung war eine Begleitmedikation (wie Theophyllin und Antileukotriene) nur dann zulässig, wenn sie in den 3 Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurde. Darüber hinaus war die Gabe von OCS als Erhaltungstherapie erlaubt. Es bleibt dabei unklar, ob nur die Fortführung bestehender Erhaltungstherapien mit OCS erlaubt war oder ob auch der neue Beginn einer OCS-Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie möglich war.

Tabelle 5 beschreibt den Einsatz von nicht inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der Studie MUSCA.

Tabelle 5: Einsatz von nicht inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der Studie – RCT, MUSCA, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

	N	Mepolizumab n (%)	N	Placebo n (%)
<b>CS<sup>a</sup>-Gebrauch im Verlauf der Studie</b>				
Patientinnen und Patienten mit CS <sup>a</sup> -Gebrauch vor der Run-in-Phase der Studie				
Erwachsene	268	263 (98)	274	271 (99)
Jugendliche	6	5 (83)	3	3 (100)
Patientinnen und Patienten mit CS <sup>a</sup> -Gebrauch während der Run-in-Phase der Studie				
	274	75 (27)	277	76 (27)
Patientinnen und Patienten mit Beginn von CS <sup>a</sup> -Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie				
	274	65 (24)	277	119 (43)
Patientinnen und Patienten mit CS <sup>a</sup> -Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie				
Erwachsene	268	105 (39)	274	144 (53)
Jugendliche	6	1 (17)	3	1 (33)
<b>OCS-Gebrauch im Verlauf der Studie</b>				
Patientinnen und Patienten mit OCS-Gebrauch zu Studienbeginn				
Erwachsene	268	64 (24)	274	67 <sup>b</sup> (24)
Jugendliche	6	0 (0)	3	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Beginn von OCS-Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie				
				k. A. <sup>c</sup>
Patientinnen und Patienten mit OCS-Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie				
				k. A. <sup>c</sup>
a: systemische, orale, parenterale und intraartikuläre Kortikosteroide				
b: abweichende Angaben zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen				
c: Gemäß Studienunterlagen sollte die OCS-Erhaltungstherapie stabil gehalten werden.				
CS: Kortikosteroid; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

In der Studie MUSCA erhielten 24 % der Patientinnen und Patienten (ausschließlich Erwachsene) OCS zu Studienbeginn. Gemäß den Angaben aus Zusatzanalysen des pU handelt es sich dabei um eine Erhaltungstherapie (Maintenance OCS). Inwieweit der Anteil dieser Patientinnen und Patienten im Studienverlauf anstieg, ist aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, da keine separaten Angaben für die OCS-Gabe vorliegen. Dem Studienbericht sind jedoch zusammengefasste Daten für die Gabe von oralen, systemischen, parenteralen oder intraartikulären Kortikosteroiden zu entnehmen. Aus diesen geht hervor, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Gabe solcher Kortikosteroide während der Run-in-Phase der Studie in beiden Behandlungsarmen 27 % betrug. Während der Behandlungsphase stiegen die

Anteile bei Erwachsenen im Mepolizumab-Arm auf 39 % und im Placeboarm auf 53 %. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen ist dieser Anstieg auf die Behandlung von Exazerbationen zurückzuführen. Der pU gibt in Modul 3 A darüber hinaus an, dass OCS neben der Fortführung einer Dauertherapie auch zur akuten Behandlung von Asthma-Exazerbationen erlaubt waren. Diese Informationen sprechen insgesamt dafür, dass eine OCS-Erhaltungstherapie während der Behandlungsphase nicht begonnen wurde und somit diese Möglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie den in die Studie MUSCA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht zur Verfügung gestanden hat.

#### *Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Omalizumab*

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas stellt gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar. In der Studie MUSCA war die Gabe von Omalizumab während der Studie nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten, die Omalizumab innerhalb von 130 Tagen vor Studieneinschluss einnahmen, durften gemäß Ausschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen. Damit stand diese Therapieoption den Patientinnen und Patienten nicht zur Verfügung. Der pU begründet dies dadurch, dass für Mepolizumab und Omalizumab bisher keine Daten zu Wechselwirkungen vorliegen und eine Verabreichung zweier monoklonaler Antikörper aufgrund potenzieller immunologischer unerwünschter Ereignisse nicht sinnvoll ist. Zudem hätte ein ausschließlicher Einsatz von Omalizumab in der Placebogruppe zu einer Verletzung des Doppelblindcharakters der Studie und somit zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt.

Den Ausführungen des pU wird nicht gefolgt. Vielmehr ist davon auszugehen, dass in die Studie MUSCA Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die Omalizumab eine geeignete Option der vorgegebenen Therapieeskalation darstellen könnte. Von den 551 Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, hatten zuvor lediglich 16 % der Studienpopulation Omalizumab verwendet. Auch wenn diese Patientinnen und Patienten zu 92 % ihre Omalizumab-Therapie wegen Unwirksamkeit abgebrochen haben, ist vorstellbar, dass Omalizumab für einen Teil der verbleibenden 84 % der Studienpopulation eine geeignete Therapieeskalation hätte darstellen können.

#### *Therapieeskalation mittels zusätzlicher Gabe von Tiotropium*

Die zusätzliche Gabe von Tiotropium stellt bei der Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthmas eine weitere Therapieeskalation bei Erwachsenen dar [57]. Seit Mai 2018 ist Tiotropium auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma zugelassen. Diese Eskalationsmöglichkeit wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung auch im Hinblick auf den vom pU geplanten Evidenztransfer von Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendliche betrachtet.

Vor der Run-in-Phase erhielten 14 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten im Mepolizumab-Arm und 18 % der Erwachsenen im Placeboarm Tiotropium. Die Anteile der

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit dieser Medikation sanken während der Behandlungsphase der Studie (Mepolizumab: 11 %, Placebo: 16 %), nur 4 Patientinnen und Patienten begannen eine Therapie mit Tiotropium. Eine Therapieeskalation mit Tiotropium hat somit nur vereinzelt stattgefunden. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre. In der Studie erhielten keine Jugendlichen Tiotropium.

Insgesamt ist anhand der Angaben zu den verschiedenen Eskalationsmöglichkeiten in der Studie MUSCA erkennbar, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu Studienbeginn nicht umgesetzt wurden und auch im weiteren Studienverlauf nicht zur Verfügung standen. Dennoch hätten weitere Optionen der Therapieeskalation bestanden. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von einer weiteren Therapieeskalation profitiert hätten.

### **Zusammenfassung**

In den vom Studiendesign her ähnlichen Studien MENSA und MUSCA war die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, da keine ausreichende patientenindividuelle Therapieeskalation erfolgte. Somit liegen für erwachsene Patientinnen und Patienten aus beiden Studien keine relevanten Daten vor. Entsprechend ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche auf Basis dieser Studien nicht möglich.

#### **2.3.2 Daten für Evidenztransfer auf Basis der Studie SIRIUS nicht ausreichend**

In seinem Beschluss vom 21.07.2016 hat der G-BA 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 [57]. Der Beschluss basiert auf den Ergebnissen der Studie SIRIUS, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit regelmäßiger OCS-Gabe eingeschlossen wurden. Eine ausführliche Beschreibung der Studie SIRIUS ist der Dossierbewertung A16-03 [58] und dem zugehörigen Addendum [59] zu entnehmen. Ausschlaggebender Endpunkt für den ausgesprochenen Zusatznutzen war die Reduktion der OCS-Dosis auf  $\leq 5$  mg/Tag [57].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher geprüft, ob auf Basis der Studie SIRIUS, in die auch Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden, ein Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen auf Jugendliche möglich ist. Zudem wurde auch für die weiteren vom pU vorgelegten Studien (MENSA, MUSCA, 1-armige Studien) geprüft, ob diese Daten für die spezifische Population der Kinder und Jugendlichen mit einer regelmäßigen OCS-Gabe enthalten und darüber hinaus der Endpunkt Reduktion der OCS-Dosis auf  $\leq 5$  mg/Tag erhoben wurde.

In der Studie SIRIUS waren lediglich 2 Jugendliche eingeschlossen (beide im Mepolizumab-Arm). In den weiteren vom pU vorgelegten Studien (RCTs, 1-armige Studien) waren teilweise ebenfalls Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die eine regelmäßige OCS-Behandlung erhielten. Allerdings wird die Evidenzbasis auch durch die Hinzunahme dieser Daten nicht maßgeblich erweitert. So erhielten in den Studien insgesamt 1 Kind (Studie 200363, Teil B, Studiendauer: 52 Wochen) und 1 Jugendliche oder 1 Jugendlicher (Studie MENSA) regelmäßig OCS. Beide Patientinnen und Patienten erhielten jeweils Mepolizumab, vergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen somit für Kinder und Jugendliche nicht vor.

Der Endpunkt Reduktion der OCS-Dosis auf  $\leq 5$  mg/Tag wurde insgesamt bei 2 Jugendlichen (SIRIUS bzw. Follow-up-Studie COSMOS) und 1 Kind erhoben. Ausschließlich 1 Jugendliche oder 1 Jugendlicher aus der Studie COSMOS erreichte das Responsekriterium. Es ist allerdings anzumerken, dass sich die Erhebungszeitpunkte in den 1-armigen Studien von dem aus der Studie SIRIUS unterscheiden (SIRIUS: Woche 20-24, COSMOS: Woche 48-52, 200363: Woche 68-72).

Insgesamt wären unter den gegebenen Voraussetzungen (OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn und Erhebung der OCS-Reduktion) also maximal die Daten von 2 Jugendlichen und 1 Kind zur Durchführung eines Evidenztransfers verwertbar. Diese Datenbasis ist nicht ausreichend, um von einer Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder auszugehen. Ein Evidenztransfer ist somit auf Basis der Studie SIRIUS ebenfalls nicht möglich.

### **2.3.3 Vom pU herangezogene 1-armige Studien**

Zusätzlich zu den RCTs MENSA, MUSCA und SIRIUS legt der pU als weitere Untersuchungen die 1-armigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor. In die Studie 200363 sind ausschließlich Kinder (Teil B: 30 Kinder) eingeschlossen, in die weiteren Studien jeweils Erwachsene und wenige Jugendliche (COSMOS: 23 Jugendliche, COSMEX: 6 Jugendliche, OSMO: 2 Jugendliche). Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine Fortführung der Studien MENSA und SIRIUS. In die Studie COSMEX wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor an der Studie COSMOS teilgenommen haben. Weitere Informationen zu den vom pU vorgelegten 1-armigen Studien können dem Abschnitt 2.7.7 und dem Anhang B entnommen werden.

Diese Studien sind für die Ableitung eines Zusatznutzens selbst nicht geeignet, da aufgrund des 1-armigen Studiendesigns keine Aussagen zu einem Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Darüber hinaus können diese Studien auch nicht unterstützend für einen Evidenztransfer herangezogen werden, weil zum einen die Studien MENSA und MUSCA nicht relevant sind und somit nicht als Datenbasis herangezogen werden können. Zum anderen liefern die Daten der 1-armigen Studien nur geringfügige zusätzliche Erkenntnisse, die über die der Studie SIRIUS hinausgehen (siehe hierzu Abschnitt 2.3.2).

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt 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. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: 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 [3]. 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 [4] und des Therapiehinweises zu Omalizumab [5] 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis einer Übertragung von Ergebnissen für erwachsene Patientinnen und Patienten auf Jugendliche und Kinder ab

6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und unter Berücksichtigung des ausgesprochenen Zusatznutzens von Mepolizumab für Erwachsene in der gleichen Indikation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen 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 A, 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 nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verändert.

Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie war eine patientenindividuelle Therapie- eskalation

- der mittel dosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hoch dosierte ICS und LABA oder
- bei Immunglobulin-E(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hoch dosierten ICS und LABA und ggf. OCS oder
- ggf. der mittel bis hoch dosierten ICS und LABA mit OCS.

Gemäß G-BA sollen OCS nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Zusätzlich ist eine Therapie mit OCS im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Omalizumab kann gemäß G-BA als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung [4] und des Therapiehinweises [5] zu Omalizumab vollständig erfüllen.

Zudem spezifiziert der G-BA, dass Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapie- eskalation besteht, bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Diese Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden ersetzt durch:

- Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind [64].

Der pU benennt die ursprünglich festgelegten Optionen einer zweckmäßigen Vergleichs- therapie. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

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

**Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt darüber hinaus an, die Suche auf Studien im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Mepolizumab mit Einschränkung des Studientyps (weitere Untersuchungen außer RCTs) auszuweiten.

Auf Grundlage der Fragestellung formuliert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 A Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien. Hierbei gibt der pU die Kriterien jeweils für RCTs und weitere Untersuchungen (außer RCTs) getrennt an. Den vom pU genannten Einschlusskriterien wird für RCTs gefolgt.

Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Mepolizumab verzichtet der pU auf die Festlegung des Kriteriums Vergleichstherapie und schließt darüber hinaus den Studientyp RCT aus. Auf diese Weise identifizierte 1-armige Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Es ist anzumerken, dass der pU für beide Situationen angibt, dass es nicht als Ausschlussgrund betrachtet wird, wenn über die gemäß Einschlusskriterium definierte Population hinaus weitere Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation enthalten sind. Es ist davon auszugehen, dass der pU damit den Einschluss von Studien mit Erwachsenen adressiert. Im Hinblick auf den vom pU geplanten Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder ist dieses Vorgehen nachvollziehbar.

**Übertragung von Studienergebnissen**

In der Fragestellung gibt der pU an, Daten von Jugendlichen und Erwachsenen separat deskriptiv auszuwerten und gegenüberzustellen, um einen Vergleich der Evidenz zu ermöglichen und den Transfer der Evidenz zu begründen.

Der Ansatz des pU, einen Transfer von Studiendaten für Erwachsene auf Jugendliche und Kinder durchzuführen, ist aufgrund von limitierten Daten bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings liegen keine ausreichenden Daten für eine Übertragung vor. Zudem ist die konkrete Umsetzung der Übertragung durch den pU unzureichend. Diese Aspekte werden in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

**2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung

- Studienpool

### **2.7.3.1 Methodik der 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***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU verwendet in MEDLINE und Central bezüglich der Indikation keine Freitextbegriffe, mit der alleinigen Verwendung des Schlagworts „Asthma“ wurde die Suche stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

In Embase verwendet der pU den Wirkstoffnamen Mepolizumab nicht als Freitextbegriff.

##### ***Suche in Studienregistern***

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

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

##### ***Zusammenfassung***

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine für die Fragestellung relevante Studie identifiziert.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Mepolizumab gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Es ist anzumerken, dass der pU bei der Selektion der weiteren Untersuchungen den Studientyp RCT ausschließt.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevanten Daten zur Übertragung einer Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren vorliegen.

#### **2.7.3.2 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.

Der pU legt die RCTs MENSA, MUSCA und SIRIUS sowie die 1-armigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor. Die Daten dieser Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma abzuleiten. Weitere Angaben hierzu und zum Studiendesign sind dem Abschnitt 2.3 und dem Anhang A und Anhang B zu entnehmen, sowie für die Studien MENSA und SIRIUS der Nutzenbewertung von Mepolizumab für Erwachsene im gleichen Indikationsgebiet und dem zugehörigen Addendum [58,59].

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die pädiatrische Zielpopulation vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte werden daher nicht kommentiert.

Die vom pU herangezogenen Daten sowie das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

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

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Der pU legt unter weitere Untersuchungen die 1-armigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor. Nachfolgend werden diese näher beschrieben.

#### **200363**

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie mit Mepolizumab, in die ausschließlich Kinder in einem Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma eingeschlossen wurden und die einen Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit mittel oder hoch dosierten ICS mit oder ohne OCS als Erhaltungstherapie aufwiesen. Zusätzliches Einschlusskriterium war eine Behandlung mit einer weiteren Kontrollmedikation sowie mehr als 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, die einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden bedurften. Die Studie besteht aus den beiden Teilen A und B.

In Teil A wurden 36 Kinder eingeschlossen und über 12 Wochen mit Mepolizumab behandelt (anschließendes 8-wöchiges Follow-up ohne Mepolizumab-Gabe). Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden als primäre Endpunkte, Morbidität und UEs als sekundäre Endpunkte erhoben.

Teil B ist eine optionale Extensionsphase von Teil A. In diesen Teil wurden 30 Kinder eingeschlossen, die Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Als primäre Endpunkte wurden UEs, als sekundäre Endpunkte solche der Kategorie Morbidität erhoben.

In beiden Teilen der Studie erhielten die Kinder abhängig vom Körpergewicht subkutan entweder 40 mg (Körpergewicht < 40 kg) oder 100 mg Mepolizumab (Körpergewicht  $\geq$  40 kg). Dies weicht von den Angaben in der Fachinformation zu Mepolizumab ab, in der ausschließlich eine Gabe von 40 mg für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren und ohne Abhängigkeit des Körpergewichts definiert ist [61]. Somit wurden ausschließlich die Kinder, die 40 mg Mepolizumab erhielten, zulassungskonform behandelt (Teil A: 26 Kinder, Teil B: 16 Kinder).

#### **COSMOS**

Die Studie COSMOS ist eine 1-armige, offene Studie mit Mepolizumab, in die erwachsene Patientinnen und Patienten sowie Jugendliche eingeschlossen wurden, die zuvor in die Studie MENSA oder SIRIUS eingeschlossen waren und keine klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands aufwiesen. Zudem durften keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation während der vorherigen Studien aufgetreten sein. Insgesamt wurden 651 Patientinnen und Patienten (davon

23 Jugendliche) eingeschlossen. Die Behandlung mit 100 mg Mepolizumab subkutan verabreicht alle 4 Wochen erfolgte über einen Zeitraum von 48 Wochen. Als primärer Endpunkt wurden UEs erhoben, sekundäre Endpunkte stellten Endpunkte der Kategorie Morbidität dar. Im Anschluss an die Behandlung erfolgte eine 8-wöchige Beobachtung oder ein Einschluss in die Studie COSMEX.

### **COSMEX**

Bei der Studie COSMEX handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten (Erwachsene und Jugendliche) aus der Studie COSMOS eingeschlossen wurden, die zudem durch ein lebensbedrohliches oder schwer beeinträchtigendes Asthma charakterisiert waren. Zusätzlich musste ein klinischer Nutzen nach vorheriger Mepolizumab-Behandlung und eine Behandlung mit ICS in den letzten 8 Monaten vor Studienbeginn vorliegen. In die Studie wurden insgesamt 339 Patientinnen und Patienten (davon 6 Jugendliche) eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 172 Wochen. Als primäre Endpunkte wurden Exazerbationen und UEs erhoben, Endpunkte der Kategorie Morbidität als sekundäre Endpunkte.

### **OSMO**

Die Studie OSMO ist eine 1-armige, offene Studie, an der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma teilnahmen, das unter vorheriger Gabe von Omalizumab nicht optimal kontrolliert war. Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten (darunter 2 Jugendliche) eingeschlossen. Zu Beginn der Studie wurde Omalizumab abgesetzt. Die Behandlung mit 100 mg Mepolizumab subkutan alle 4 Wochen erfolgte über einen Zeitraum von 32 Wochen. Eine Nachbeobachtung im Anschluss an die Behandlungsphase fand nicht statt. Als primärer Endpunkt wurde eine Veränderung der Asthmakontrolle zu Behandlungsende, Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs als sekundäre Endpunkte erhoben.

Weitere Informationen zu den vom pU vorgelegten 1-armigen Studien sind Anhang B zu entnehmen.

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten 1-armigen Studien sind in der vom pU vorgelegten Datenkonstellation für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

Das Vorgehen des pU zur Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

## **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.7.8.1 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 gibt an, zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab die verfügbare und relevante Evidenz heranzuziehen. Diese besteht gemäß Angaben des pU aus den RCTs MENSA, MUSCA und SIRIUS sowie aus den 1-armigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO. Der pU erläutert, dass sich aus den Ergebnissen der Population der Kinder und Jugendlichen in diesen Studien aufgrund der geringen Fallzahlen und des teilweise 1-armigen Studiendesigns nicht unmittelbar ein Zusatznutzen ableiten lässt. Die Ergebnisse sind aus Sicht des pU jedoch geeignet, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population  $\geq 6$  Jahre bis  $< 18$  Jahre zu belegen.

Der pU schätzt ein, dass die 1-armigen Studien aufgrund des Studiendesigns eine limitierte Aussagekraft, die RCTs hingegen eine sehr hohe Aussagekraft aufweisen.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Übertragung von Studienergebnissen zu Mepolizumab von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Patientenpopulation der Jugendlichen und Kinder ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht sachgerecht. Eine ausführliche Kommentierung hierzu ist Abschnitt 2.3 dieser Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **2.7.8.2 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 gibt an, dass die Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in den von ihm eingeschlossenen Studien klein ist und nur wenige Ereignisse beobachtet wurden. Dennoch leitet der pU für Jugendliche und Kinder einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Der pU begründet dies mit einer Ähnlichkeit des Erkrankungsbilds, des Wirkmechanismus und der Effekte auf aus seiner Sicht patientenrelevante Endpunkte zwischen Erwachsenen und der pädiatrischen Zielpopulation. Zudem weist der pU auf eine durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) anerkannte Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder hin. Der pU gibt an, analog zum Beschluss bei Erwachsenen [57] vorzugehen. Der pU lässt dabei unerwähnt, dass vom G-BA für Erwachsene ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ausschließlich für die erwachsenen Patientinnen und Patienten ausgesprochen wurde, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden.

Eine Aufteilung der Patientenpopulation gemäß des Beschlusses zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen nimmt der pU gemäß Abschnitt 4.2.1 (Modul 4 A) aufgrund des geringen Umfangs an verfügbarer Evidenz nicht vor.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine Kommentierung hierzu findet sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mepolizumab eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

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

Der pU legt in Modul 4 A unter weitere Untersuchungen die 1-armigen Studien 200363, COSMOS, COSMEX und OSMO vor, die er neben den RCTs MENSA, MUSCA und SIRIUS für die Nutzenbewertung heranzieht.

Die vom pU vorgelegten Daten aus diesen Studien sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine Kommentierung hierzu ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **2.7.9.3 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.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mepolizumab als Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma [65].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU sowohl auf öffentlich zugängliche Datenquellen als auch auf 2 selbst durchgeführte Auswertungen. Er leitet in mehreren Schritten die gesamte Zielpopulation her:

- 1) Die Grundgesamtheit bilden Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren in Deutschland. Hierfür zieht der pU die Angaben des Statistischen Bundesamts zum Umfang der deutschen Wohnbevölkerung mit Stand vom 31.12.2015 heran. Demzufolge lebten 8 995 268 Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren in Deutschland [66].
- 2) Den Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale entnimmt der pU den Ergebnissen der 2. Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2), in deren Rahmen zwischen September 2014 und August 2017 vom Robert Koch-Institut (RKI) fast 13 568 Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 17 Jahren befragt wurden [67]. Die 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale wird demnach auf 4,0 % geschätzt (95 %-Konfidenzintervall: [3,5 %; 4,5 %]) [68].

- 3) Den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma entnimmt der pU zum einen der Auswertung zur Clinical-Practice-Research-Datalink(CPRD)-Datenbank [69] und zum anderen der Auswertung zur Studie Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes (U-BIOPRED) [70].

Die CPRD-Datenbank wird staatlich gefördert vom Vereinigten Königreich. Sie enthält elektronische Gesundheitsdaten von Patientinnen und Patienten, die von Allgemeinmedizinern behandelt wurden. Von 97 095 behandelten Asthma-Patientinnen und -Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren haben 8553 ein schweres Asthma. Davon haben wiederum 6 (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) bzw. 1 bis 5 (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ein schweres refraktäres eosinophiles Asthma.

U-BIOPRED ist eine Initiative, die pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma von 7 Fachzentren in 5 europäischen Ländern charakterisiert. Die Analyse zu den U-BIOPRED-Daten basierte auf einer Kohorte mit 97 Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit schlecht kontrolliertem Asthma, die mindestens 6 Monate vor Studieneintritt in pneumologischer Behandlung waren. Davon haben 22 (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) bzw. 18 (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ein schweres refraktäres eosinophiles Asthma.

Der pU nimmt an, dass die eine Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma bei einem Allgemeinarzt und die andere Hälfte bei einem Facharzt in Behandlung sind und somit die beiden Quellen jeweils eine Gewichtung von 50 % haben. Über einen gewichteten Mittelwert kommt der pU auf 0,82 % (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) bis 1,00 % (bei einer eosinophilen Schwelle von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) der Kinder und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die sich in Behandlung aufgrund ihres Asthmas befinden.

- 4) Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 85,8 % an [66,71] und ermittelt eine GKV-Zielpopulation von 2217 bis 3475 Patienten.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch Unsicherheiten auf.

Die im 2. Berechnungsschritt angesetzte 12-Monats-Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit Asthma bronchiale ist mit Unsicherheit behaftet. So entstammen die Angaben der KiGGS-Welle-2-Studie einer schriftlichen Befragung der Eltern bzw. der Kinder und Jugendlichen und wurden nur zum Teil validiert (anhand eines ärztlichen Interviews mit erfragten diagnostizierten Krankheiten sowie eines Arzneimittelinterviews) [72]. Zudem sind die Ergebnisse der KiGGS-Welle-2-Studie noch nicht vollständig veröffentlicht.

Der 3. Berechnungsschritt hat einen maßgeblichen Einfluss auf die gesamte Berechnung. Wird eine andere Gewichtung der CPRD-Datenbank und der U-BIOPRED-Studie angenommen,

können sich auch deutlich weniger oder mehr Kinder und Jugendliche in der Zielpopulation ergeben. Die Angaben in der CPRD-Datenbank stammen aus dem Vereinigten Königreich, bei der U-BIOPRED-Studie ist der Anteil beobachteter Patientinnen und Patienten aus Deutschland unklar, wenn Deutschland überhaupt eingeschlossen ist. Die Übertragbarkeit der in den beiden Studien gewonnenen Anteile sowie der Gewichtung zwischen allgemeinärztlicher und fachärztlicher Versorgung auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind daher als unsicher anzusehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU vergleicht die 3 vom RKI durchgeführten KiGGS-Untersuchungen (Basisuntersuchung, Welle 1 und Welle 2) [67,73,74] und hält sowohl eine Zu- als auch eine Abnahme der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den nächsten Jahren für möglich.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und 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 den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie von Mepolizumab eine patientenindividuelle Therapieeskalation

- der mittel dosierten ICS und der lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hoch dosierte ICS und LABA oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hoch dosierten ICS und LABA und ggf. OCS oder
- ggf. der mittel bis hoch dosierten ICS und LABA mit OCS festgelegt.

Der pU stellt die Kosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason, Budesonid, Fluticason
- LABA: Formoterol, Salmeterol
- Fixkombinationen aus ICS + LABA: Salmeterol/Fluticason, Vilanterol/Fluticason, Budesonid/Formoterol
- OCS: Prednison, Prednisolon
- Tiotropium

- Omalizumab

Weiterhin sind unter anderem die oralen LABA Clenbuterol und Bambuterol sowie die Fixkombination Fluticason/Formoterol im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale zugelassen [75-77]. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,62,65,78-93].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind mit der Ausnahme von Beclometason nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,62,65,78-85,88,90-93].

Der pU gibt bei Beclometason einen Tagesverbrauch von 2-mal 0,4 bis 0,8 mg an, während die Fachinformationen 2-mal 0,4 bis 1 mg vorsehen [89,94]. Zudem ergeben sich ein geringerer Verbrauch und somit geringere Therapiekosten für Beclometason, wenn ein Präparat mit einer feineren Partikelgrößenverteilung (z. B. Ventolair [95]) angesetzt wird.

Für OCS setzt der pU die gemäß der Fachinformation von Prednison und Prednisolon vorgegebene Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg an [86,87]. Den Fachinformationen dieser beiden Präparate und den aktuellen Angaben der GINA [63] zufolge sind für die kurzzeitige Anwendung bei akuter Verschlechterung des Asthma jedoch deutlich höhere Dosierungen möglich.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Tiotropium ausgenommen – geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 wieder.

Der pU gibt bei Tiotropium einen Apothekenverkaufspreis von 176,26 € mit einem Herstellerrabatt von 9,32 € an, während der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 176,30 € bzw. 9,15 € zu entnehmen sind.

Zudem legt der pU seinen Kalkulationen für Beclometason nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße und die Untergrenze von Formoterol nicht die wirtschaftlichste Wirkstärke zugrunde.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß den Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind bei Anwendung von Mepolizumab, der ICS, der LABA, der Fixkombinationen aus ICS + LABA, von Tiotropium sowie der OCS [62,65,78-87,89-93].

Für Omalizumab setzt der pU die Kosten der 1-maligen Bestimmung des Gesamt-IgE in Höhe von 4,60 € an. Laut Fachinformation kämen nur Patientinnen und Patienten mit einem IgE-vermittelten Asthma für eine Behandlung mit Omalizumab in Betracht [4,88]. Zudem seien die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswerts zu bestimmen. Diese Argumentation ist nachvollziehbar für die Kosten im 1. Behandlungsjahr. Für die Folgejahre sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen, da lediglich eine 1-malige Bestimmung des Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient mit 17 049,85 € für Mepolizumab. Diese Angabe ist plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Budesonid, Fluticason (Untergrenze), Formoterol (Obergrenze), Salmeterol, Salmeterol/Fluticason, Vilanterol/Fluticason, Budesonid/Formoterol, Prednison, Prednisolon und Omalizumab sind ebenfalls plausibel.

Der pU beziffert die Obergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient von Fluticason mit 247,85 €. Eine Nachberechnung basierend auf den gleichen Angaben ergibt jedoch 495,67 €.

Auch wenn die Angaben des pU zum Apothekenverkaufspreis und Herstellerrabatt bei Tiotropium von der Lauer-Taxe abweichen, sind die angegebenen Jahrestherapiekosten trotzdem in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason sind aufgrund des Verbrauchs und der nicht wirtschaftlichsten Packungsgröße überschätzt. Die Angaben des pU zu der Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Formoterol sind aufgrund der nicht wirtschaftlichsten Wirkstärke überschätzt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

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

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Der pU gibt eine GKV-Zielpopulation von 2217 bis 3475 Kindern und Jugendlichen an. Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Mepolizumab, Budesonid, Fluticason (Untergrenze), Formoterol (Obergrenze), Salmeterol, Salmeterol/Fluticason, Vilanterol/Fluticason, Budesonid/Formoterol, Prednison, Prednisolon und Omalizumab sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Beclometason, und Formoterol (Untergrenze) sind überschätzt. Dagegen sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Fluticason (Obergrenze) unterschätzt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mepolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7 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 [3]. 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 [4] und des Therapiehinweises zu Omalizumab [5] 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.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Mepolizumab	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2217–3475	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen, insbesondere aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit der in den Studien gewonnenen Anteile sowie der Gewichtung zwischen allgemeinärztlicher und fachärztlicher Versorgung auf den deutschen Versorgungskontext.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Mepolizumab	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	17 049,85	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
inhalative Kortikosteroide			
Beclometason	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	248,28–496,55	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Budesonid		37,36–280,34	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Fluticason		97,60–247,85	Die vom pU angegebene Untergrenze ist plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist unterschätzt.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
lang wirksame Bronchodilatoren <sup>b</sup>			
Formoterol	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	234,25–308,83	Die vom pU angegebene Obergrenze ist plausibel. Die vom pU angegebene Untergrenze ist aufgrund der nicht wirtschaftlichsten Wirkstärke überschätzt.
Salmeterol		364,37	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Fixkombinationen aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirksamem Bronchodilatator <sup>b</sup>			
Salmeterol/Fluticason	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	369,71–495,28	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Vilanterol/Fluticason		388,46–508,35	
Budesonid/Formoterol		367,64–1349,84	
orale Kortikosteroide			
Prednison	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	patientenindividuell unterschiedlich	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Prednisolon			
Sonstiges			
Tiotropium	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	669,86	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind in der Größenordnung plausibel.
Omalizumab		3278,60–48321,10	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Omalizumab sind plausibel.
a: Angabe des pU; Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.			
b: Kosten für weitere Präparate im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale werden vom pU nicht dargestellt.			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 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 Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (update 2017) [online]. 2017 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf).
4. Novartis Pharma. Xolair 75 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. 21.12.2016 [Zugriff: 24.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
6. GlaxoSmithKline. Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691521>.
7. GlaxoSmithKline Research and Development. MEA115588: a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001251-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40).
8. GlaxoSmithKline. Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01691521>.
9. GlaxoSmithKline Research and Development. MEA115588: a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma; clinical trials results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 27.04.2016 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001251-40/results>.

10. GlaxoSmithKline Trading Services. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study MEA115588; synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 31.03.2015 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672549-1-0-0B08FD-20160517174244.pdf>.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371(13): 1198-1207.
12. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study MEA115588; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
13. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study MEA115588; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
14. GlaxoSmithKline. Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in participants with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281318>.
15. GlaxoSmithKline Research & Development. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002513-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27).
16. GlaxoSmithKline. Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in participants with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02281318>.
17. GlaxoSmithKline Research & Development. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 21.12.2016 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002513-27/results>.

18. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5): 390-400.
19. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control: the MUSCA study; study 200862; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
20. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control: the MUSCA study; study 200862; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
21. GlaxoSmithKline. Mepolizumab steroid-sparing study in subjects with severe refractory asthma: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.03.2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691508>.
22. GlaxoSmithKline. Mepolizumab steroid-sparing study in subjects with severe refractory asthma: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.03.2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01691508>.
23. GlaxoSmithKline Research and Development. MEA115575: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of mepolizumab adjunctive therapy to reduce steroid use in subjects with severe refractory asthma [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001497-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29).
24. GlaxoSmithKline Research and Development. MEA115575: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of mepolizumab adjunctive therapy to reduce steroid use in subjects with severe refractory asthma; clinical trials results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001497-29/results>.
25. GlaxoSmithKline. MEA115575: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study of mepolizumab adjunctive therapy to reduce steroid use in subjects with severe refractory asthma; study MEA115575; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
26. GlaxoSmithKline. MEA115575: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study of mepolizumab adjunctive therapy to reduce steroid use in subjects with severe refractory asthma; study MEA115575; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
27. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-1197.

28. GlaxoSmithKline Research & Development. An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002666-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76).
29. GlaxoSmithKline. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377427>.
30. GlaxoSmithKline Research & Development. An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002666-76/results>.
31. GlaxoSmithKline. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02377427>.
32. GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Parts A and B); study 200363; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
33. GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Part A); study 200363; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
34. GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Part B); study 200363; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
35. GlaxoSmithKline. A study to determine long-term safety of mepolizumab in asthmatic subjects: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842607>.
36. GlaxoSmithKline Research & Development. MEA115661: a multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001644-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21).

37. GlaxoSmithKline. A study to determine long-term safety of mepolizumab in asthmatic subjects: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01842607>.
38. GlaxoSmithKline Research & Development. MEA115661: a multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001644-21/results>.
39. GlaxoSmithKline. MEA115661: a multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (final report); study MEA115661; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
40. GlaxoSmithKline. MEA115661: a multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials; study MEA115661; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
41. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. Clin Ther 2016; 38(9): 2058-2070. e2051.
42. GlaxoSmithKline. A phase 3a, repeat dose, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135692>.
43. GlaxoSmithKline Research & Development. Study 201312: a multi-centre, open-label, study of mepolizumab in a subset of subjects with a history of life threatening/seriously debilitating asthma who participated in the MEA115661 trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000314-54](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54).
44. GlaxoSmithKline. A phase 3a, repeat dose, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02135692>.
45. GlaxoSmithKline Research & Development. Study 201312: a multi-centre, open-label, study of mepolizumab in a subset of subjects with a history of life threatening/seriously debilitating asthma who participated in the MEA 115661 trial; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 31.05.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000314-54/results>.
46. GlaxoSmithKline Research & Development. A multi-centre, open-label, study of mepolizumab in a subset of subjects with a history of life threatening/seriously debilitating asthma who participated in the MEA115661 trial: study 201312; synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 12.04.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2097\\_01-2-0-98DC61-20180912132623.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2097_01-2-0-98DC61-20180912132623.pdf).

47. GlaxoSmithKline. Study 201312: a multi-centre, open-label, study of mepolizumab in a subset of subjects with a history of life threatening/seriously debilitating asthma who participated in the MEA115661 trial; study 201312; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
48. GlaxoSmithKline. A multi-centre, open-label, study of mepolizumab in a subset of subjects with a history of life threatening/seriously debilitating asthma who participated in the MEA115661 trial; study 201312; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
49. GlaxoSmithKline. Omalizumab to mepolizumab switch study in severe eosinophilic asthma patients: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654145>.
50. GlaxoSmithKline Research & Development. A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003697-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003697-32).
51. GlaxoSmithKline. Omalizumab to mepolizumab switch study in severe eosinophilic asthma patients: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654145>.
52. GlaxoSmithKline Research & Development. A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003697-32/results>.
53. GlaxoSmithKline Research & Development. A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study): study 204471; synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 15.11.2017 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2598\\_01-2-0-E9E369-20180525172639.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2598_01-2-0-E9E369-20180525172639.pdf).
54. GlaxoSmithKline. A multi-centre, open-label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100 mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study); study 204471; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

55. GlaxoSmithKline. A multi-centre, open-label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100 mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study); study 204471; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

56. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/199678/2016) [online]. 09.10.2017 [Zugriff: 18.02.2018]. URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/10/WC500236640.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf).

57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Mepolizumab [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 08.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf).

58. 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](https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (Asthma): Addendum zum Auftrag A16-03; Auftrag A16-33 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 05.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 407). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-33\\_Mepolizumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-03.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-33_Mepolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-03.pdf).

60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Mepolizumab [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 08.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf).

61. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

62. Gsk. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

63. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://ginasthma.org/download/832>.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/397/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].

65. European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (nach Indikationserweiterung) (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2018.
66. Statistisches Bundesamt. Kapitel 2: Bevölkerung, Familien, Lebensformen. In: Statistisches Jahrbuch. Statistisches Bundesamt; 2017. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.html>.
67. Robert Koch-Institut. KiGGS Welle 2: erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen [online]. 13.03.2018 [Zugriff: 20.03.2018]. (Journal of Health Monitoring; Band 1). URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring\\_01\\_2018\\_KiGGS-Welle2\\_erste\\_Ergebnisse.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile).
68. Poethko-Müller C, Thamm M, Thamm R. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. 2018.
69. GlaxoSmithKline. Estimating the prevalence of severe refractory eosinophilic asthma among severe asthma paediatric patients in UK primary care data: PRJ3070 (DATA ON FILE: RF/NLA/0165/18). 2018.
70. GlaxoSmithKline. Estimating the prevalence of severe refractory eosinophilic asthma in the U-BIOPRED severe asthma paediatric cohort: PRJ3255 (DATA ON FILE: RF/NLA/0166/18). 2018.
71. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Festlegungen [online]. [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
72. Mauz E, Gößwald A, Kamtsiuris P, Hoffmann R, Lange M, Von Schenck U et al. Neue Daten für Taten: die Datenerhebung zur KiGGS Welle 2 ist beendet. Journal of Health Monitoring 2017; 2(S3): 2-28.
73. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 701-710.
74. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklößch M, Schlaud M. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2014; 57(7): 771-778.
75. AstraZeneca. Bambec: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
76. Boehringer Ingelheim. Spiropent 0,02 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
77. Mundipharma. Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

78. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
79. Boehringer Ingelheim. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
80. Gsk. Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 19.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
81. Gsk. Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 19.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
82. Gsk. Viani Diskus: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
83. Gsk. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
84. Gsk. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
85. Meda Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer, Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
86. Merck. Decortin Tabletten: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
87. Merck. Decortin H Tabletten: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 17.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
88. Novartis. Xolair 150 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
89. Orion Pharma. Beclomet Easyhaler: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
90. Astra Zeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
91. Astra Zeneca. Oxis Turbohaler 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 2016 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
92. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
93. Gsk. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

94. Ratiopharm. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
95. Teva. Ventolair 100 µg Dosieraerosol Druckinhalation, Lösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
96. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

**Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA – RCT, Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MUSCA	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ( $\geq 12$ Jahre) <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür</li> <li>▪ regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (OCS-Erhaltungstherapie optional)</li> <li>▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für <math>\geq 3</math> Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen einer zusätzlichen Kontrollmedikation für <math>\geq 3</math> aufeinanderfolgende Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite 1</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq 18</math> Jahre: Sollwert <math>&lt; 80</math> % (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1</li> <li>▫ Alter 12–17 Jahre: <math>&lt; 90</math> % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnis <math>&lt; 0,8</math> zur Visite 1</li> </ul> </li> <li>▪ <math>\geq 2</math> Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die zusätzlich zu hoch dosiertem ICS eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, bzw. eine Verdopplung der Kortikosteroid- Erhaltungsdosis erforderten</li> </ul>	Mepolizumab (N = 276) Placebo (N = 280)  davon Jugendliche ( $\geq 12$ und $< 18$ Jahre): Mepolizumab (n = 6) Placebo (n = 3)	Run-in: 1–4 Wochen  Behandlung: 24 Wochen  Beobachtung: 4 Wochen	125 Zentren in: Argentinien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Peru, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich  12/2014–06/2016	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup> sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup> , UE
a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung b: In bestimmten Ländern war eine Studienteilnahme nur für Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre zulässig. c: unterschiedliche Operationalisierungen des St. George's Respiratory Questionnaire FEV <sub>1</sub> : expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: Intention to treat; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Teilpopulation des pU; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie MUSCA – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
MUSCA	Mepolizumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen	Placebo s. c. alle 4 Wochen
<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS (mit oder ohne OCS)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie</li> <li>▪ Notfallmedikation: Albuterol/Salbutamol</li> <li>▪ zusätzliche Asthmamedikation wie z. B. Theophyllin und Antileukotriene nur, wenn diese bereits regelmäßig in den 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurden</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Omalizumab ab 130 Tagen vor dem Screening</li> <li>▪ Immunsuppressiva ab 3 Monaten vor dem Screening</li> <li>▪ bronchiale Thermoplastie und Radiotherapie ab 12 Monaten vor dem Screening</li> <li>▪ Sauerstofftherapie oder kontinuierliche positive Überdruckbeatmung während der Studie</li> </ul>		
<p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

**Anhang B – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen 1-armigen Studien**

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – 1-armige Studien mit Mepolizumab

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
200363	offen, 1-armig	Kinder <sup>b</sup> (Alter 6–11 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit schwerem eosinophilem Asthma</li> <li>▪ dokumentierter Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit mittel oder hoch dosiertem ICS, in den 12 Monaten vor Visite 1 (OCS-Erhaltungstherapie optional)</li> <li>▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für <math>\geq 3</math> Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>: &lt; 110 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnis &lt; 0,8 zur Visite 1 oder 2</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 mit Bedarf einer Behandlung mit i. m., i. v. oder oralen Kortikosteroiden (Verdopplung der Kortikosteroid-Dosis bei einer OCS-Erhaltungstherapie)</li> </ul>	Teil A: Mepolizumab abhängig vom Körpergewicht: 40 mg oder 100 mg s. c. <sup>c</sup> (N = 36)  davon Mepolizumab 40 mg s. c.: n = 26  Teil B: Mepolizumab 40 mg oder 100 mg s. c. <sup>c</sup> (N = 30)  davon Mepolizumab 40 mg s. c.: n = 20 <sup>d</sup>	Teil A: Run-in: bis zu 2 Wochen Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 8 Wochen  Teil B (optionale Extensionsphase): Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 8 Wochen	13 Zentren (Teil A) bzw. 12 Zentren (Teil B) in: Japan, Polen, USA, Vereinigtes Königreich  Teil A: 08/2015–12/2016 Teil B: 01/2016–01/2018	Teil A: primär: Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sekundär: Morbidität, UEs  Teil B: primär: UEs sekundär: Morbidität

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – 1-armige Studien mit Mepolizumab (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
COSMOS	offen, 1-armig	Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma aus den Studien MENSA und SIRIUS, mit ICS oder anderer zusätzlicher Kontrollmedikation, ohne klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands oder SUEs und möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation während der vorherigen Studien	Mepolizumab (N = 651)  davon Jugendliche (12–17 Jahre) n = 23	Baselinevisite = Abschlussvisite aus vorheriger Studie Behandlung: 48 Wochen Beobachtung: 8 Wochen (oder Einschluss in die Studie COSMEX)	139 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Ukraine, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich  05/2013–03/2015	primär: UEs sekundär: Morbidität
COSMEX	offen, 1-armig	Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma <sup>e</sup> aus der Studie COSMOS, mit ICS in den letzten 8 Monaten und einem klinischen Nutzen nach vorheriger Mepolizumab-Behandlung <sup>f</sup>	Mepolizumab (N = 339)  davon Jugendliche (12–17 Jahre): n = 6	Baselinevisite = Abschlussvisite aus vorheriger Studie Behandlung: 172 Wochen Beobachtungsvisite mit dem Amendment 3 (06/2015) weggefallen	116 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich  05/2014–10/2017	primär: Exazerbationen, UEs sekundär: Morbidität

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – 1-armige Studien mit Mepolizumab (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
OSMO	offen, 1-armig	<p>Patientinnen und Patienten (<math>\geq 12</math> Jahre<sup>e</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit schwerem eosinophilem Asthma, die unter Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren (ACQ-5 <math>\geq 1,5</math> an Visite 1 und 2)</li> <li>▪ dokumentierter Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit hoch dosiertem ICS in den 12 Monaten vor Visite 1, OCS-Erhaltungstherapie optional</li> <li>▪ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für <math>\geq 3</math> Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq 18</math> Jahren: Sollwert <math>&lt; 80</math> % (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1</li> <li>▫ Alter 12–17 Jahren: <math>&lt; 90</math> % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnis <math>&lt; 0,8</math> zur Visite 1</li> </ul> </li> <li>▪ <math>\geq 2</math> Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, bzw. eine Verdopplung der Kortikosteroid-Erhaltungsdosis erforderten. Bei Behandlung mit Omalizumab für <math>\geq 8</math> Monate sollte <math>\geq 1</math> Exazerbation in dieser Zeit stattgefunden haben.</li> </ul>	<p>Mepolizumab 100 mg s. c. (N = 145)</p> <p>davon Jugendliche (12–17 Jahre): n = 2</p>	<p>Run-in: 1–4 Wochen</p> <p>Behandlung: 32 Wochen</p> <p>Beobachtung: keine</p>	<p>46 Studienzentren in: Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, USA</p> <p>03/2016–05/2017</p>	<p>primär: ACQ-5 Veränderung zu Woche 32</p> <p>sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – 1-armige Studien mit Mepolizumab (Fortsetzung)

<p>a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Dargestellt sind die Einschlusskriterien für Teil A der Studie. Für den Einschluss in den optionalen Teil B mussten die Patientinnen und Patienten die Behandlung im Teil A mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis abgeschlossen haben und dadurch für eine Weiterbehandlung mit Mepolizumab geeignet sein.</p> <p>c: Die subkutane Gabe von 100 mg Mepolizumab bei Kindern unter 12 Jahren entspricht nicht der Zulassung [61].</p> <p>d: Bei 4 Patientinnen oder Patienten wurde im Verlauf des Teils B die Mepolizumab-Dosis von 40 mg s. c. auf 100 mg s. c wegen Gewichtsänderung erhöht.</p> <p>e: basierend auf dem Gesundheitsstatus beim Eintritt in die Studie MENSA oder SIRIUS</p> <p>f: Klinischer Nutzen war definiert als eine vom Prüfarzt bestätigte Verbesserung und:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▫ für Patientinnen und Patienten, die in der Studie MENSA eingeschlossen waren und Mepolizumab erhielten: eine Reduktion der Exazerbationen-Frequenz <math>\geq 50\%</math> während der ganzen Behandlungsdauer,</li><li>▫ für Patientinnen und Patienten, die in der Studie MENSA eingeschlossen waren und Placebo erhielten: eine Reduktion der Exazerbationen-Frequenz <math>\geq 50\%</math> während den ersten 8 Monaten in der Studie COSMOS</li><li>▫ für Patientinnen und Patienten, die in der Studie SIRIUS eingeschlossen waren und Mepolizumab erhielten: eine Reduktion der OCS-Dosis <math>\geq 50\%</math> während der ganzen Behandlungsdauer</li><li>▫ für Patientinnen und Patienten, die in der Studie SIRIUS eingeschlossen waren und Placebo erhielten: eine Reduktion der OCS-Dosis <math>\geq 50\%</math> während den ersten 6 Monaten in der Studie COSMOS</li></ul> <p>Weitere Patientinnen und Patienten, welche die Kriterien zum Krankheitsschweregrad oder zum klinischen Nutzen nicht erfüllt hatten, konnten eingeschlossen werden, wenn sie das Risiko hatten, ein lebensbedrohliches Ereignis zu erfahren, oder sich der Gesundheitsstatus unter einer Rückkehr zur Standardbehandlung signifikant verschlechtern konnte. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die in den Studien MENSA und SIRIUS im Placeboarm randomisiert waren und keine Exazerbationen während der MENSA-Studie erfahren haben, beziehungsweise die OCS-Behandlung am Ende der SIRIUS-Studie vollständig abgesetzt haben.</p> <p>g: In bestimmten Ländern war eine Studienteilnahme nur für Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math> Jahre zulässig.</p> <p>ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; FEV<sub>1</sub>: expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid;</p> <p>i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Teilpopulation gemäß Fragestellung; OCS: orales Kortikosteroid;</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen – 1-armige Studien mit Mepolizumab

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
200363	<p>Teil A: Mepolizumab 40 mg s. c. (Körpergewicht &lt; 40 kg) alle 4 Wochen</p> <p>oder</p> <p>Mepolizumab 100 mg s. c. (Körpergewicht ≥ 40 kg) alle 4 Wochen<sup>a</sup></p> <p>Teil B: Fortführung der Behandlung aus Teil A mit Möglichkeit der Dosisänderung von 40 mg auf 100 mg bei Gewichtsänderung<sup>a</sup></p>	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICS (&gt; 200 µg/Tag<sup>b</sup> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (OCS-Erhaltungstherapie optional)</li> <li>▪ zusätzliche Kontrollmedikation (z. B. LABA, LTRA oder Theophylline)</li> <li>▪ keine Vorbehandlung mit Omalizumab innerhalb 130 Tage vor Visite 1, oder Biologika innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Visite 1</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <p><i>erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie mit ICS ± OCS<sup>c</sup></li> <li>▪ Fortführung der Erhaltungsmedikation (LABA, LTRA oder Theophyllin)</li> <li>▪ Notfallmedikation: SABA (Albuterol, Salbutamol) bei Verschlechterung der Asthmasymptomatik</li> <li>▪ schwache topische Kortikosteroide, Paracetamol</li> </ul> <p><i>nicht erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monoklonale Antikörpertherapie für Asthmabehandlung (z. B. Omalizumab)</li> <li>▪ Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Cyclosporin, systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Asthma)</li> </ul>
COSMOS	Mepolizumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mepolizumab (75 mg i. v. oder 100 mg s. c.) oder Placebo in den Studien MENSA oder SIRIUS</li> <li>▪ zusätzliche Kontrollmedikation (z. B. ICS)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <p><i>erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (Anpassung möglich im Ermessen des Prüfarztes)</li> </ul> <p><i>nicht erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Omalizumab oder andere monoklonale Antikörper</li> <li>▪ Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Cyclosporin, systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Asthma)</li> </ul>
COSMEX	Mepolizumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mepolizumab 100 mg s. c. in der Studie COSMOS</li> <li>▪ ICS (≥ 500 µg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) in den letzten 8 Monaten</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <p><i>erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie mit ICS</li> </ul> <p><i>nicht erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Cyclosporin, systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Asthma)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen – 1-armige Studien mit Mepolizumab (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
OSMO	Mepolizumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Omalizumab für <math>\geq 4</math> Monate vor Visite 1</li> <li>▪ hoch dosierte ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (OCS-Erhaltungstherapie optional): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq 18</math> Jahre: <math>\geq 880 \mu\text{g/Tag}</math> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich (für ICS/LABA Kombination galt die höchste zugelassene Dosis im jeweiligen Land)</li> <li>▫ Alter <math>&lt; 18</math> Jahre: <math>\geq 440 \mu\text{g/Tag}</math> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich (für ICS/LABA Kombination galt die höchste zugelassene Dosis im jeweiligen Land)</li> </ul> </li> <li>▪ zusätzliche Kontrollmedikation (z. B. LABA, LTRA oder Theophyllin)</li> <li>▪ monoklonale Antikörper mussten innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 abgesetzt werden</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <p><i>erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie mit ICS</li> <li>▪ zusätzliche Kontrollmedikation (LTRA oder Theophyllin)-Fortführung der Behandlung vor Studienbeginn</li> <li>▪ Notfallmedikation: Albuterol, Salbutamol</li> </ul> <p><i>nicht erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunsuppressiva (z. B. systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Asthma)</li> <li>▪ monoklonale Antikörper (Omalizumab musste ab Visite 2 abgesetzt werden)</li> <li>▪ bronchiale Thermoplastie und Radiotherapie ab 12 Monaten vor dem Screening</li> <li>▪ Sauerstofftherapie oder kontinuierliche positive Überdruckbeatmung während der Studie</li> </ul>
<p>a: Die subkutane Gabe von 100 mg Mepolizumab bei Kindern unter 12 Jahren entspricht nicht der Zulassung [61].</p> <p>b: Entspricht einer mittleren bis höheren Dosis für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren. Nach Studienbeginn wurde mit Amendment 3 des Protokolls (30.06.2016) die erforderlichen ICS-Dosis von <math>\geq 400 \mu\text{g/Tag}</math> auf <math>\geq 200 \mu\text{g/Tag}</math> reduziert.</p> <p>c: Änderungen in der Dosierung von ICS und anderen Erhaltungsmedikationen während der Studie waren nicht erlaubt.</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

**Anhang C – Ergebnisse zur OCS-Reduktion in der Studie SIRIUS**

Tabelle 14: Ergebnisse (OCS-Reduktion) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab		Placebo		Mepolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SIRIUS</b>					
<b>Morbidität</b>					
OCS-Reduktion auf $\leq 5$ mg/Tag <sup>a</sup>					
Erwachsene	67	37 (55)	66	21 (32)	1,74 [1,15; 2,63]; 0,007 <sup>b</sup>
Jugendliche	2	0 (0)	0	0 (0)	n. b.
a: in Woche 20–24 im Vergleich zu Studienbeginn b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [96]]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

## Anhang D – 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 Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://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
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkran- kungen e. V. (DPLA)	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor 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 pharmazeutischen 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)?