

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.01.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

Patientenindividuelle Therapieeskalation

- der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis
- oder mit Tiotropium
- oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.

Dabei sind die Zulassungen der Arzneimittel sowie das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen, wobei davon ausgegangen wird, dass das Anwendungsgebiet von Mepolizumab in den Stufen 4 bis 5 (nach GINA) abgebildet ist.

Der G-BA legt außerdem fest, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichenden Studien wie auch den vorgelegten indirekten Vergleich und die ergänzend vorgelegten weiteren Unterlagen.

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hat der pU 2 RCT eingeschlossen: die Studien MENSA (MEA115588) und SIRIUS (MEA115575). Beide Studien sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

In beiden Fällen handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von 32 Wochen (MENSA) beziehungsweise 24 Wochen (SIRIUS). Eingeschlossen wurden jeweils Patienten ab 12 Jahre mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Die Patienten wurden jeweils zusätzlich zu ihrer bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie zu einer Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo randomisiert.

Dabei sollten die Patienten in der Studie MENSA neben der Studienmedikation ihre bestehende Erhaltungstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und LABA und gegebenenfalls weiteren Therapien bis zum Ende der Studie fortsetzen. Zusätzliche Asthma-Medikation war nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Eine Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS Maintenance) war erlaubt.

In der Studie SIRIUS erhielten hingegen alle Patienten bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hoch dosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation. Ziel der Studie SIRIUS war die Untersuchung des Effektes von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion. Hierfür durchliefen die Patienten vor Randomisierung zunächst eine Optimierungsphase um die OCS-Therapie auf die niedrigste, noch effektive Dosierung zu reduzieren. Nach Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung wurde die OCS-Dosis weiter stufenweise reduziert. Auch in der SIRIUS-Studie war, abgesehen von Notfallmedikation, eine zusätzliche Asthma-Medikation nur dann erlaubt, wenn diese regelmäßig mindestens 3 Monate lang vor der Randomisierung eingenommen wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt, da die geforderten Therapieeskalationen weder vor noch während den Studien ausgeschöpft wurden. So war in beiden Studien jeweils 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 vorgesehen. Dabei

hätten für die eingeschlossenen Patienten noch verschiedene Optionen einer Therapie- eskalation bestanden. Deswegen sind die Studien MENSA und SIRIUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit verschiedenen von G-BA genannten Optionen, nicht geeignet.

Indirekter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Bei Omalizumab handelt es sich um einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der für Patienten mit zusätzlich IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas infrage kommt. Der Brückenkomparator besteht aus Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Asthmabehandlung.

Der Studienpool des pU umfasst 3 RCT: Die Studie MENSA auf der Mepolizumab-Seite und die Studien INNOVATE und Chanez 2010 auf der Omalizumab-Seite. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Omalizumab nicht relevant, da die Studien auf der Omalizumab-Seite nicht geeignet sind, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Die Studie Chanez 2010 erfüllt mit der 16-wöchigen Behandlungsdauer nicht die Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Die Studie INNOVATE ist für die Bewertung nicht relevant, da die eingeschlossenen Patienten nur teilweise der vorliegenden Fragestellung entsprechen. So werden im indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Omalizumab 2 Wirkstoffe miteinander verglichen, die für unterschiedliche Patientenpopulationen zugelassen sind. Omalizumab ist für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zugelassen. Mepolizumab ist für die Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthmas zugelassen.

Auf der Mepolizumab-Seite wertet der pU für seine Studie MENSA eine für den Vergleich geeignete Teilpopulation aus: Patienten, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab, als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen. Auf der Omalizumab-Seite des Vergleichs kann der pU eine solche Selektion nicht vornehmen, da ihm für die Studie INNOVATE, wie auch für die anderen Studien auf der Omalizumab-Seite, lediglich Vollpublikationen ohne patientenindividuelle Daten vorliegen. Somit entsprechen die eingeschlossenen Patienten lediglich der Zulassung von Omalizumab aber nicht der von Mepolizumab.

Weitere Untersuchungen

Unter weitere Untersuchungen legt der pU die Studien MEA115661 und DREAM vor, zieht sie jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran, sondern ausschließlich zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien MENSA und SIRIUS

auf einen längeren Zeitraum. Da jedoch die Studien MENSA und SIRIUS nicht zur Bewertung herangezogen werden, sind die im Abschnitt weitere Untersuchungen vorgelegten Studien nicht relevant.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 2: Mepolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten	patientenindividuelle Therapieeskalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis ▪ oder mit Tiotropium ▪ oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie. 	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.