

IQWiG-Berichte – Nr. 625

Benralizumab (Asthma) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-11
Version: 1.0
Stand: 09.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-11

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- 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:

- Sascha Abbas
- Michaela Florina Kerekes
- Inga Overesch
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Benralizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Benralizumab, Asthma, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Vom pU vorgelegte Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA.....	12
2.3.2 Vom pU herangezogene Patientenpopulationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO	16
2.3.3 Weitere Limitationen der vorgelegten Studien	24
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	26
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	27
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	27
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	27
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	27
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	28
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	28
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	28
2.7.2.3.2 Studienpool	29
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	29
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	29

2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	29
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	29
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	29
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	30
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	30
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	30
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	30
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	31
3	Kosten der Therapie.....	32
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	32
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	32
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	32
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	36
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	38
3.2.6	Versorgungsanteile	39
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	39
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	40
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	40
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	41

4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
5	Literatur	46
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	49
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab	3
Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab	11
Tabelle 5: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen	20
Tabelle 6: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	26
Tabelle 7: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	40
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	42
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo	49
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo	51
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen und vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo.....	54
Tabelle 13: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studienpopulationen.....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Fragebogen zur Asthmakontrolle (Asthma Control Questionnaire)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, Modifikation für Deutschland
ICS	Inhaled Corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic receptor antagonist (langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
mITT	modifizierte Intention-to-treat-Population
OCS	Oral Corticosteroids (orale Kortikosteroide)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Benralizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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).

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

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

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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e}

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab 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 refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.
c: 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.
d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.
e: 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; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E;
LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide

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

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

Ergebnisse

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die 3 RCTs ZONDA, CALIMA und SIROCCO zum Vergleich von Benralizumab mit Placebo. Der pU zieht für die Nutzenbewertung nur die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten dieser Studien heran, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommt. Aus Sicht des pU sind das Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich sind. Dies führt dazu, dass er die Studie ZONDA vollständig und für die Studien CALIMA und SIROCCO Teilpopulationen heranzieht. Die 3 Studien sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Benralizumab nicht geeignet.

Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA

Die Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit 56-wöchiger (CALIMA), 48-wöchiger (SIROCCO) bzw. 28-wöchiger (ZONDA) Behandlungsdauer zum Vergleich von Benralizumab (in 2 unterschiedlichen Dosierungen) mit Placebo. Der pU betrachtet jeweils nur den Benralizumab-Arm mit zulassungskonformer Dosierung. Benralizumab und Placebo wurden jeweils zusätzlich zur bereits bestehenden Asthmatherapie verabreicht. In den Studien CALIMA und SIROCCO wurden Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit unkontrolliertem Asthma unter einer bestehenden Therapie mit mittel oder hochdosierten ICS plus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein ACQ(Asthma Control Questionnaire)-6-Score $\geq 1,5$ sowie mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung. Das Vorliegen eines eosinophilen Asthmas war in beiden Studien kein Einschlusskriterium. In der Studie ZONDA wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma (≥ 150 Eosinophile/ μl) und mindestens 1 dokumentierten Asthmaexazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten bei Aufnahme in die Studie bereits eine regelmäßige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) zusätzlich zu einer bestehenden Therapie aus hochdosierten ICS plus LABA. Ziel der Studie ZONDA war die Untersuchung des Effektes von Benralizumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion. Hierfür durchliefen die Patientinnen und 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.

In allen 3 Studien war während der gesamten Behandlungsphase die Fortführung der vor Studieneinschluss begonnenen Asthma-Erhaltungsmedikation (Tiotropium, OCS) erlaubt. Diese sollte im gesamten Studienverlauf unverändert (Ausnahme OCS-Reduktion in Studie ZONDA) fortgeführt werden. Omalizumab war weder innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn noch als Begleitbehandlung während der Studien erlaubt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in den Studien CALIMA und SIROCCO nicht umgesetzt, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien Therapieeskalationen (Tiotropium, Omalizumab, OCS) in den Vergleichsarmen stattgefunden haben.

So bestand bei den Patientinnen und Patienten der Studien CALIMA und SIROCCO zu Studienbeginn eine unzureichende Asthmakontrolle. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern. Diese ist im Interventionsarm (durch die Gabe von Benralizumab) zwar erfolgt, nicht aber im Vergleichsarm. Vielmehr sollte die vor Studienbeginn bereits bestehende – über ICS plus LABA hinausgehende – Erhaltungsmedikation bis zum Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen der Studien unverändert bei stabiler Dosis fortgeführt werden.

Die Studie ZONDA stellt eine spezifische Therapiesituation dar, da die Studie primär auf die Dosisreduktion von OCS abzielt. Für diese Patientinnen und Patienten bestehen patientenindividuelle Eskalationsmöglichkeiten der Vergleichstherapie insbesondere in einer zusätzlichen Gabe von Tiotropium oder Omalizumab sowie in einer Dosisanpassung der OCS. Eine Eskalation mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) (inklusive Tiotropium) hat im Studienverlauf jedoch nicht stattgefunden. Die Gabe von Omalizumab war als Erhaltungstherapie ein Ausschlusskriterium und stand weder zu Beginn noch im Verlauf als Eskalation zur Verfügung. Angaben zur Therapieanpassung für OCS sind in der Studie ZONDA nicht interpretierbar, da der primäre Endpunkt der Studie eine per Protokoll geplante OCS-Reduktion war.

Vom pU herangezogene Patientenpopulationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO

Der pU nimmt seine Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab anhand der von ihm gebildeten modifizierten Intention-to-treat-Populationen (im Folgenden als mITT-Populationen bezeichnet) der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO vor. Hierzu berücksichtigt der pU aus den 3 Studien nur diejenigen Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität

infrage kommen. Dies sind nach Einschätzung des pU Patientinnen und Patienten, für die die folgenden Kriterien erfüllt sind:

Studie ZONDA

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab
- schweres eosinophiles Asthma (Eosinophilie gemäß Einschlusskriterium ≥ 150 Eosinophile/ μl)
- OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA

Studien CALIMA und SIROCCO

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab
- ≥ 300 Eosinophile/ μl
- hochdosierte ICS plus LABA
- mindestens eine Add-on-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas [OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide] zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA

Aus den vom pU angesetzten Kriterien ergibt sich, dass der pU für die Studie ZONDA die Gesamtpopulation und für die Studien CALIMA und SIROCCO jeweils Teilpopulationen auswertet, die 9,9 % (CALIMA) und 14,3 % (SIROCCO) der gesamten Studienpopulation umfassen.

Fehlende Eignung der vom pU ausgewerteten Daten

Der pU begründet die ausschließliche Berücksichtigung dieser Patientenpopulationen damit, dass Benralizumab zugelassen ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Daraus ergibt sich für den pU, dass Benralizumab in der Versorgungsrealität entsprechend der gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen insbesondere bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden wird, die bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle aufweisen und bei denen patientenindividuelle Therapieanpassungen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas (Stufe 5) erfolgt sind. In dieser spezifischen Zielpopulation seien die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich.

Der pU beschreibt außerdem, dass gemäß Protokoll der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO patientenindividuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie möglich waren und entsprechend stattgefunden haben, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden.

Die Argumentation des pU umfasst dabei 3 wesentliche Punkte: a) Zielpopulation des Anwendungsgebietes entspricht Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, b) in den Studien waren für die Patientinnen und Patienten der ausgewerteten mITT-Population die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und c) Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis waren in den 3 Studien möglich und wurden patientenindividuell durchgeführt.

Da für die vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studie weitere Eskalationsmöglichkeiten ihrer bestehenden Therapie infrage kamen, eine Eskalation in der Studie jedoch weder vorgesehen war noch umgesetzt wurde (Punkte b und c), sind die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Die einzelnen vom pU angeführten Punkte werden im Folgenden kommentiert.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet ist umfassender als durch den pU beschrieben

Der pU weist auf das Anwendungsgebiet von Benralizumab hin (schweres eosinophiles Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist). Zusammen mit den Empfehlungen in Leitlinien ergeben sich daraus für den pU als Zielpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind.

Es ist zwar richtig, dass vom Anwendungsgebiet von Benralizumab auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie besteht. Diese stellen jedoch nur einen Teil der Zielpopulation gemäß des Anwendungsgebiets von Benralizumab dar. So kommen für Patientinnen und Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle trotz hochdosierter ICS plus LABA grundsätzlich weitere Therapieoptionen infrage. Dies spiegelt sich auch in den vom pU genannten Leitlinien wider, in denen Eskalationsmöglichkeiten mit Tiotropium oder Omalizumab für die genannte Patientenpopulation empfohlen werden. Zusätzlich ist eine Therapieeskalation mit niedrigdosierten OCS möglich. Auch der G-BA stuft das Anwendungsgebiet von Benralizumab in die Stufen 4 und 5 des GINA-Stufenschemas ein und hat die genannten Eskalationsmöglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, leitet der pU den Zusatznutzen für die Population im gesamten Anwendungsgebiet ab.

Therapieoptionen bei den vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO nicht ausgeschöpft

Der pU argumentiert, dass durch Anlegen seiner Kriterien für die von ihm ausgewerteten Patientinnen und Patienten in den mITT-Populationen der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft seien. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Spielraum im Rahmen der Asthmatherapie liegt in der Ausnutzung der Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Substanzen in den jeweiligen Stufen der

Therapie. Bei den vom pU ausgewerteten Populationen der Studien ZONDA (Erhaltungstherapie zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS und ggf. LAMA) bzw. CALIMA und SIROCCO (Erhaltungstherapien zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS oder LAMA oder beides) waren Therapieeskalationen zu Studienbeginn möglich. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit nur einer zusätzlichen Therapie (z. B. Tiotropium) sind Eskalationsmöglichkeiten in den Leitlinien vorgegeben.

Therapieeskalation mit Tiotropium: Tiotropium stellt eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Zu Studienbeginn erhielten in den vom pU ausgewerteten Populationen im Placeboarm 25,3 % (ZONDA), 48,8 % (Teilpopulation CALIMA) und 36,4 % (Teilpopulation SIROCCO) Tiotropium. Daten zur Anpassung der Medikation im Studienverlauf legt der pU nicht separat für Tiotropium vor, wohl aber zur Gabe von LAMA insgesamt. Eine Eskalation der LAMA-Therapie im Studienverlauf fand im Placeboarm bei keinem der Patientinnen und Patienten der Studie ZONDA und der ausgewerteten Teilpopulation der Studie CALIMA sowie bei 2 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt. Da die Zulassung von Tiotropium die Einschlusskriterien der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO gut abdeckt ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre.

Therapieeskalation mit Omalizumab: Omalizumab kann bei Patientinnen und Patienten mit einer Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Pathogenese des Asthmas zur Therapieeskalation eingesetzt werden und ist ebenfalls eine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den vorgelegten Studien war eine Omalizumab-Gabe innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Einverständniserklärung und während der Studien nicht erlaubt. Damit hat diese Therapieoption den Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studien nicht zur Verfügung gestanden.

Therapieeskalation mit OCS: Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind OCS. Zu Studienbeginn erhielten im Placeboarm der vom pU ausgewerteten Teilpopulation 65,1 % (CALIMA) und 67,3 % (SIROCCO) der Patientinnen und Patienten eine OCS-Erhaltungstherapie. Eine Eskalation der OCS-Therapie im Studienverlauf (Dosiserhöhung oder Neubeginn) fand nur bei 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie CALIMA sowie nur bei 2 (3,6 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt. Es ist somit davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ausgewerteten Patientenpopulationen mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation für eine Eskalation mit OCS im Placeboarm infrage gekommen wäre.

Da in der Studie ZONDA bereits zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS als Erhaltungstherapie erhielten, steht OCS für diese Patientinnen und Patienten als Eskalationstherapie nur im Sinne einer Dosiserhöhung zur Verfügung. Angaben zur

Dosiserhöhung der Erhaltungstherapie im Studienverlauf sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Patientinnen und Patienten in der Studie gemäß festgelegtem Schema eine Reduktion ihrer OCS-Asthmathherapie erhalten haben. Eine OCS-Erhöhung war im Rahmen der OCS-Reduktionsphase nur dann möglich, wenn die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien der Asthmakontrolle nicht erfüllt wurden. Somit ist unklar, ob es sich bei Patientinnen und Patienten mit Dosiserhöhung um eine tatsächliche Eskalation der Erhaltungstherapie oder nur um eine Rückkehr zu einer höheren Dosis bei fehlender Asthmakontrolle in der OCS-Reduktionsphase handelt.

Patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich und nicht patientenindividuell eingesetzt

Der pU argumentiert, dass in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studienpopulationen Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich waren und patientenindividuell eingesetzt worden seien. Dies ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Gemäß Protokollangaben der 3 eingeschlossenen Studien zu nicht erlaubten / eingeschränkt erlaubten Begleitbehandlungen waren Erhaltungstherapien (inkl. ICS plus LABA, Tiotropium und OCS) nur erlaubt, wenn sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden und ohne Änderung im Studienverlauf fortgeführt wurden. Eine Ausnahme bilden OCS in der Studie ZONDA, bei der alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn OCS einnahmen und die OCS-Reduktion primärer Endpunkt war. Omalizumab war in keiner der Studien weder zu Studienbeginn noch während der Studie erlaubt. Somit waren gemäß Studienprotokoll patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Zum einen gewährleistet das Vorgehen des pU entgegen seiner Absicht nicht, dass Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Zum anderen wurden die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommenden Eskalationsmöglichkeiten in den Placeboarmen der 3 Studien nicht umgesetzt. Die vorgelegten Ergebnisse sind damit nicht interpretierbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab

Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e} 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab 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 refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>c: 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>d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.</p> <p>e: 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; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e}
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen [3]. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab 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 refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>c: 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>d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen [4,5].</p> <p>e: 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; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</p>		

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT 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:

- Studienliste zu Benralizumab (Stand zum 16.11.2017)
- bibliografische Recherche zu Benralizumab (letzte Suche am 16.11.2017)
- Suche in Studienregistern zu Benralizumab (letzte Suche am 16.11.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Benralizumab (letzte Suche am 21.02.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die 3 RCTs ZONDA [6,7], CALIMA [8,9] und SIROCCO [10,11] zum Vergleich von Benralizumab mit Placebo. Der pU zieht für die Nutzenbewertung nur die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten dieser Studien heran, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommt. Dies führt dazu, dass er die Studie ZONDA vollständig und für die Studien CALIMA und SIROCCO Teilpopulationen heranzieht.

Die 3 Studien sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Benralizumab nicht geeignet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Teilpopulationen der Studien CALIMA und SIROCCO und die Gesamtpopulation der Studie ZONDA in seine Bewertung einschließt und auf Basis dieser Daten den Zusatznutzen ableitet.

Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und begründet, warum die Studien zur Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind. Eine ausführliche Erläuterung zu den vom pU gebildeten Teilpopulationen sowie die Einschätzung der Relevanz dieser Daten ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.3.1 Vom pU vorgelegte Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA

Studien CALIMA und SIROCCO

Die Studien CALIMA und SIROCCO sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit 56-wöchiger (CALIMA) bzw. 48-wöchiger (SIROCCO) Behandlungsdauer zum Vergleich von Benralizumab (in 2 unterschiedlichen Dosierungen) mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit unkontrolliertem Asthma unter einer bestehenden Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS plus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien. Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein ACQ(Asthma Control Questionnaire)-6-Score $\geq 1,5$ sowie mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung. Zudem musste

bei den Patientinnen und Patienten innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung mindestens eines der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: > 2 Tage mit Tages- oder Nachtsymptom-Score ≥ 1 , Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten an > 2 Tagen als Notfallmedikation, ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma. Das Vorliegen eines eosinophilen Asthmas war in beiden Studien kein Einschlusskriterium. Die Eosinophilenzahl (≥ 300 Zellen/ μl und < 300 Zellen/ μl) war jedoch Stratifizierungsmerkmal, wobei gemäß Fallzahlplanung die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μl doppelt so hoch sein sollte wie an Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilenzahl < 300 Zellen/ μl .

Insgesamt wurden 1306 (CALIMA) bzw. 1205 (SIROCCO) Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer subkutanen Gabe von Benralizumab 30 mg alle 4 Wochen, Benralizumab 30 mg zunächst alle 4 Wochen und nach den ersten 3 Gaben alle 8 Wochen und Placebo zugewiesen. Die genaue Anzahl der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen ist Tabelle 10 (Anhang A) zu entnehmen. Die erstgenannte Dosierung (30 mg Benralizumab alle 4 Wochen) ist in Deutschland nicht zugelassen [12]. Entsprechend betrachtet der pU diesen Arm für beide Studien in Modul 4 A des Dossiers nicht weiter.

Während der gesamten Behandlungsphase war die Fortführung der vor Studieneinschluss begonnenen Asthma-Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium oder orale Kortikosteroide [OCS]) erlaubt. Diese sollte im gesamten Studienverlauf unverändert fortgeführt werden. Omalizumab war weder innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn noch als Begleitbehandlung während der Studien erlaubt. Weitere Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studien CALIMA und SIROCCO finden sich in Tabelle 10 bis Tabelle 12 im Anhang A.

Übergreifend ist für die Studien CALIMA und SIROCCO festzustellen, dass auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die nicht der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen. So wurden in den Studien neben Patientinnen und Patienten mit hochdosierten ICS auch solche mit mittlerer ICS-Dosis (Studie CALIMA) untersucht sowie Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren und nicht eosinophiles Asthma (Studien CALIMA und SIROCCO) eingeschlossen. Der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht der Zielpopulation entsprechen, geht aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht hervor. In beiden Studien erhielt darüber hinaus ein großer Teil der Studienpopulationen Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas nicht zugelassen sind, wie beispielsweise Montelukast.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in den Studien CALIMA und SIROCCO nicht umgesetzt, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien Therapieeskalationen (Tiotropium, Omalizumab, OCS) in den Vergleichsarmen stattgefunden haben.

So bestand bei den Patientinnen und Patienten der Studien CALIMA und SIROCCO bei einem mittleren ACQ-6-Score von knapp 3 sowie einer mittleren Anzahl von Exazerbationen im Vorjahr von knapp 3 eine unzureichende Asthmakontrolle (siehe Tabelle 12, Anhang A). Die vor Studienbeginn eingesetzte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel der Asthmakontrolle sicherzustellen. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern [3]. Diese ist im Interventionsarm (durch die Gabe von Benralizumab) zwar erfolgt, nicht aber im Vergleichsarm. Vielmehr sollte die vor Studienbeginn bereits bestehende – über ICS plus LABA hinausgehende – Erhaltungsmedikation bis zum Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen der Studien unverändert bei stabiler Dosis fortgeführt werden.

Für die Gesamtpopulation liegen keine umfänglichen Daten zur Eskalation bzw. Anpassung der Erhaltungstherapien vor. Allerdings ist aus den verfügbaren Daten für die beiden Studien CALIMA und SIROCCO ersichtlich, dass zu Studienbeginn weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten eine zusätzliche Erhaltungstherapie mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) erhalten haben. Eine OCS-Erhaltungstherapie lag zu Studienbeginn ebenfalls bei weniger als 10 % (CALIMA) bzw. als 20 % (SIROCCO) der Patientinnen und Patienten vor (siehe Tabelle 13, Anhang A). Eine Optimierung mit Tiotropium hat jedoch, wenn überhaupt, nur in seltenen Fällen als Eskalation im Placeboarm stattgefunden. Zu OCS liegen für die Gesamtpopulation der beiden Studien CALIMA und SIROCCO keine Daten zur Therapieanpassung vor. Unter der im Studienprotokoll festgelegten Vorgabe, die Begleitbehandlung unverändert fortzuführen, ist davon auszugehen, dass auch für OCS nur geringe bzw. keine Optimierungen erfolgt sind. Omalizumab war als Erhaltungstherapie ein Ausschlusskriterium und stand weder zu Beginn noch im Verlauf als Eskalation zur Verfügung.

Studie ZONDA

Die Studie ZONDA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer 28-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Benralizumab (in 2 unterschiedlichen Dosierungen) mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma (Eosinophilenzahl ≥ 150 Zellen/ μ l) und mindestens 1 dokumentierten Asthmaexazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten bei Aufnahme in die Studie bereits seit mindestens 6 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu einer bestehenden Therapie aus hochdosierten ICS plus LABA und entsprechen damit der Stufe 5 der GINA-Empfehlungen [3]. Die Studienpopulation der Studie ZONDA bildet damit weitestgehend einen Teil des Anwendungsgebietes von Benralizumab ab. Zu Abweichungen vom Anwendungsgebiet siehe Abschnitt 2.3.3 (Weitere Limitationen der vorgelegten Studien).

Ziel der Studie ZONDA war die Untersuchung des Effektes von Benralizumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion.

Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer subkutanen Gabe von Benralizumab 30 mg alle 4 Wochen, Benralizumab 30 mg zunächst alle 4 Wochen und nach den ersten 3 Gaben alle 8 Wochen und Placebo zugewiesen (N = 72 vs. N = 73 vs. N = 75 Patientinnen und Patienten). Die erstgenannte Dosierung (30 mg Benralizumab alle 4 Wochen) ist in Deutschland nicht zugelassen [12]. Entsprechend betrachtet der pU diesen Arm in Modul 4 A des Dossiers nicht weiter. Benralizumab und Placebo wurden jeweils zusätzlich zur bereits bestehenden Asthmatherapie verabreicht.

Vor der Randomisierung durchliefen die Patientinnen und Patienten eine maximal 8-wöchige Optimierungsphase. Dabei wurde die OCS-Therapie 2-wöchentlich, stufenweise auf die niedrigste, noch effektive Dosierung bei bestehender Asthmakontrolle reduziert. Die Optimierung der OCS-Dosierung erfolgte nach einem im Protokoll geplanten Titrationsplan. Wurden die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien der Asthmakontrolle nicht erfüllt, wurde die weitere Reduktion der OCS-Dosis gestoppt und zur mindestens eine Stufe höheren OCS-Dosis, bei der noch eine Asthmakontrolle erreicht wurde, zurückgekehrt. Nach der Optimierungsphase wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten zu den Behandlungsarmen randomisiert, die vor der Randomisierung mindestens 2 Wochen auf der gleichen OCS-Dosis verbleiben konnten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit erreichter Asthmakontrolle bei einer OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg während der OCS-Optimierungsphase. Nach der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten Benralizumab oder Placebo. Nach einer 4-wöchigen Erhaltungsphase mit stabiler OCS-Dosis wurde eine weitere Phase mit 4-wöchentlicher, stufenweiser Reduktion bis Woche 24 nach Randomisierung durchgeführt. Diese erfolgte ebenfalls nach einem vorgegebenen Titrationsplan. Anschließend sollten die Patientinnen und Patienten in einer 4-wöchigen Erhaltungsphase auf ihrer zuletzt erreichten OCS-Dosierung verbleiben.

Während der gesamten Behandlungsphase war eine zusätzliche Asthma-Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium) nur als Fortführung der in den 2 Wochen vor der Randomisierung genommen stabilen Dosis erlaubt. Omalizumab war weder innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn noch als Begleitbehandlung während der Studie erlaubt. Weitere Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie ZONDA finden sich in Tabelle 10 bis Tabelle 12 im Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie ZONDA stellt eine spezifische Therapiesituation dar, da sie primär auf die Dosisreduktion von OCS abzielt. Für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bestehen patientenindividuelle Eskalationsmöglichkeiten der Vergleichstherapie insbesondere in einer zusätzlichen Gabe von Tiotropium oder Omalizumab sowie in einer Dosisanpassung der OCS.

Wie aus Tabelle 13, Anhang A ersichtlich, wurden LAMA im Studienverlauf weder erhöht noch neu begonnen. Somit hat im Studienverlauf keine Eskalation mit Tiotropium stattgefunden. Die Gabe von Omalizumab war als Erhaltungsstherapie ein Ausschlusskriterium

und stand weder zu Beginn noch im Verlauf als Eskalation zur Verfügung. Angaben zur Therapieanpassung für OCS sind in der Studie ZONDA nicht interpretierbar, da der primäre Endpunkt der Studie eine per Protokoll geplante OCS-Reduktion war.

2.3.2 Vom pU herangezogene Patientenpopulationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO

Der pU nimmt seine Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab anhand der von ihm gebildeten modifizierten Intention-to-treat-Populationen (im Folgenden als mITT-Populationen bezeichnet) der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO vor. Hierzu berücksichtigt der pU aus den 3 Studien nur diejenigen Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommt. Dies sind nach Einschätzung des pU Patientinnen und Patienten, für die die folgenden Kriterien erfüllt sind:

Studie ZONDA

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab (Intervention sowie Patientencharakteristika); Ausschluss des Behandlungsarms mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab
- schweres eosinophiles Asthma (Eosinophilie gemäß Einschlusskriterium ≥ 150 Eosinophile/ μl)
- OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA (hochdosierte ICS definiert entsprechend der GINA-Empfehlungen und gemäß lokaler Bestimmungen [3], wobei der pU die GINA-Empfehlung 2017 zitiert [13])

Studien CALIMA und SIROCCO

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab (Intervention sowie Patientencharakteristika); Ausschluss des Behandlungsarms mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab
- ≥ 300 Eosinophile/ μl
- hochdosierte ICS plus LABA (hochdosierte ICS definiert entsprechend der GINA-Empfehlungen und gemäß lokaler Bestimmungen [3], wobei der pU die GINA-Empfehlung 2017 zitiert [13])
- mindestens eine Add-on-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas (OCS, LAMA [Tiotropium] oder beide) zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA

Aus den vom pU angesetzten Kriterien ergibt sich, dass der pU für die Studie ZONDA die Gesamtpopulation und für die Studien CALIMA und SIROCCO jeweils Teilpopulationen auswertet, die 9,9 % (CALIMA) und 14,3 % (SIROCCO) der gesamten Studienpopulation umfassen.

Fehlende Eignung der vom pU ausgewerteten Daten

Der pU begründet die ausschließliche Berücksichtigung dieser Patientenpopulationen damit, dass Benralizumab zugelassen ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Daraus ergibt sich für den pU, dass Benralizumab in der Versorgungsrealität entsprechend der gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen insbesondere bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden wird, die bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle aufweisen und bei denen patientenindividuelle Therapieanpassungen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas (Stufe 5) erfolgt sind. In dieser spezifischen Zielpopulation seien die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich. So stelle gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie [14] eine Add-on-Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) zwar keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei schwerem Asthma dar, ein entsprechender Therapieversuch solle jedoch vorab angestrebt werden. Für den pU ergibt sich daraus, dass Benralizumab voraussichtlich insbesondere bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden wird, die zusätzlich zu ihrer Therapie mit hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und / oder OCS als Add-on-Erhaltungstherapie – je nachdem in Kombination mit noch weiteren Erhaltungstherapien – erhalten.

Der pU beschreibt außerdem, dass gemäß Protokoll der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO patientenindividuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie möglich waren und entsprechend stattgefunden haben, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden.

Die Argumentation des pU umfasst dabei 3 wesentliche Punkte: a) Zielpopulation des Anwendungsgebietes entspricht Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, b) in den Studien waren für die Patientinnen und Patienten der ausgewerteten mITT-Population die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und c) Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis waren in den 3 Studien möglich und wurden patientenindividuell durchgeführt.

Da für die vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studie weitere Eskalationsmöglichkeiten ihrer bestehenden Therapie infrage kamen, eine Eskalation in der Studie jedoch weder vorgesehen war noch umgesetzt wurde (Punkte b und c), sind die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Die einzelnen vom pU aufgeführten Punkte werden im Folgenden kommentiert.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet ist umfassender als durch den pU beschrieben

Der pU weist auf das Anwendungsgebiet von Benralizumab hin (schweres eosinophiles Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist). Zusammen mit den Empfehlungen in Leitlinien [13,14] ergeben sich daraus für den pU als Zielpopulation

diejenigen Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind.

Es ist zwar richtig, dass vom Anwendungsgebiet von Benralizumab auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie besteht. Diese stellen jedoch nur einen Teil der Zielpopulation gemäß des Anwendungsgebiets von Benralizumab dar. So kommen für Patientinnen und Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle trotz hochdosierter ICS plus LABA grundsätzlich weitere Therapieoptionen infrage. Dies spiegelt sich auch in den vom pU genannten Leitlinien [13,14] wider, in denen Eskalationsmöglichkeiten mit Tiotropium oder Omalizumab für die genannte Patientenpopulation empfohlen werden. Zusätzlich ist eine Therapieeskalation mit niedrigdosierten OCS möglich. Auch der G-BA stuft das Anwendungsgebiet von Benralizumab in die Stufen 4 und 5 des GINA-Stufenschemas ein [3] und hat die genannten Eskalationsmöglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, leitet der pU den Zusatznutzen für die Population im gesamten Anwendungsgebiet ab.

Therapieoptionen bei den vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO nicht ausgeschöpft

Der pU argumentiert, dass durch Anlegen seiner Kriterien für die von ihm ausgewerteten Patientinnen und Patienten in den mITT-Populationen der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft seien.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Spielraum im Rahmen der Asthmatherapie liegt in der Ausnutzung der Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Substanzen in den jeweiligen Stufen der Therapie. Bei den vom pU ausgewerteten Populationen der Studien ZONDA (Erhaltungstherapie zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS und ggf. LAMA) bzw. CALIMA und SIROCCO (Erhaltungstherapien zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS oder LAMA oder beides) waren Therapieeskalationen zu Studienbeginn möglich. Diese sind:

- eine Eskalation mit Tiotropium bei den Patientinnen und Patienten, die kein Tiotropium zu Studienbeginn erhalten haben und die dafür infrage kommen
- eine Eskalation mit Omalizumab bei den Patientinnen und Patienten, die dafür infrage kommen
- eine Eskalation mit OCS bei den Patientinnen und Patienten, die kein OCS zu Studienbeginn erhalten haben (nur Studien CALIMA und SIROCCO)
- ggf. weitere Dosiserhöhungen der bereits bestehenden OCS-Medikation (als letzte Therapiemöglichkeit)

Insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit nur einer zusätzlichen Therapie (z. B. Tiotropium) sind Eskalationsmöglichkeiten in den Leitlinien [3,14] vorgegeben. So liegt eine Ausschöpfung der Therapieeskalation gegebenenfalls bei denjenigen Patientinnen und Patienten vor, die neben hochdosierten ICS plus LABA bereits Tiotropium sowie OCS erhalten. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten war in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen jedoch gering. So erhielten im Placeboarm nur 28,0 % (ZONDA), 20,9 % (Teilpopulation CALIMA) und 7,3 % (Teilpopulation SIROCCO) Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Kombination aus OCS und LAMA.

Folgend werden für die vom pU ausgewerteten Populationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO die Möglichkeiten der Therapieeskalation und die in den Studien umgesetzten Therapieeskalationen dargestellt.

Tabelle 5 zeigt die aus Modul 4 A und den Studienunterlagen vorhandenen Informationen zu den in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Erhaltungstherapien für die vom pU ausgewerteten Populationen. Dargestellt werden, sofern vorhanden, Informationen zur Vorgeschichte, zu Studienbeginn und zu Anpassungen im Studienverlauf.

Tabelle 5: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen

Asthma Erhaltungstherapie ^a	ZONDA		CALIMA		SIROCCO	
	Benra- lizumab N = 73	Placebo N = 75	Benra- lizumab N _{TP} = 44	Placebo N _{TP} = 43	Benra- lizumab N _{TP} = 60	Placebo N _{TP} = 55
LAMA^b bzw. Tiotropium^c, n (%)						
zu Studienbeginn						
LAMA	21 (28,8)	21 (28,0)	27 (61,4)	24 (55,8)	25 (41,7)	22 (40,0)
Tiotropium	18 (24,7 ^d)	19 (25,3 ^d)	24 (54,5 ^d)	21 (48,8 ^d)	24 (40,0 ^d)	20 (36,4 ^d)
im Studienverlauf^e						
LAMA						
Dosis erhöht	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
Dosis verringert	0 (0)	2 (2,7)	4 (9,1)	3 (7,0)	2 (3,3)	0 (0)
Dosis unverändert	21 (28,8)	19 (25,3)	22 (50,0)	21 (48,8)	23 (38,3)	21 (38,2)
neu begonnen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
Tiotropiumbromid	18 (24,7)	19 (25,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tiotropium	0 (0)	2 (2,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
in der Vorgeschichte^f						
Tiotropiumbromid	2 (2,7)	1 (1,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tiotropium	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Omalizumab^g, n (%)						
zu Studienbeginn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
im Studienverlauf	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
in der Vorgeschichte^h	9 (12,3)	8 (10,7)	2 (4,5)	6 (14,0)	12 (20,0)	13 (23,6)
OCS, n (%)						
zu Studienbeginn	73 (100)	75 (100)	24 (54,5)	28 (65,1)	50 (83,3)	37 (67,3)
im Studienverlauf^e						
Dosis erhöht	5 (6,8)	14 (18,7)	2 (4,5)	2 (4,7)	2 (3,3)	0 (0)
Dosis verringert	58 (79,5)	40 (53,3)	3 (6,8)	5 (11,6)	14 (23,3)	5 (9,1)
Dosis unverändert	10 (3,7)	21 (28,0)	19 (43,2)	21 (48,8)	34 (56,7)	32 (58,2)
neu begonnen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	2 (3,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen (Fortsetzung)

<p>a: Gemäß Modul 4 A wurden Medikationen als Erhaltungstherapie verstanden, wenn im Fallberichtsformular als Grund der Therapie „untersuchte Erkrankung“ angegeben war. Damit wird die Erhaltungstherapie von der ebenfalls im Fallberichtsformular angegebenen Therapie für die „Protokoll-definierte Exazerbation der untersuchten Erkrankung“ abgegrenzt.</p> <p>b: Angaben zu LAMA werden ergänzend dargestellt, da zu Tiotropium nicht alle Angaben vorlagen.</p> <p>c: Im Studienbericht wird zwischen Tiotropiumbromid und Tiotropium unterschieden. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten in beiden Kategorien gezählt wurden (Mehrfachnennung).</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: vor oder bei Randomisierung begonnen und nach Randomisierung fortgeführt, oder nach Randomisierung begonnen</p> <p>f: vor oder bei Randomisierung beendet</p> <p>g: Omalizumab war in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung sowie als Begleitbehandlung nicht erlaubt.</p> <p>h: Für Omalizumab finden sich 2 Angaben mit unterschiedlichen Fallzahlen im Studienbericht: „vor oder bei Randomisierung beendet“ und „Vorgeschichte“. In der Tabelle werden die Angaben zu „Vorgeschichte“ dargestellt, da sich hier höhere Fallzahlen zeigen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; N_{TP}: Anzahl Patientinnen und Patienten in vom pU ausgewerteter Teilpopulation; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Medikation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>

Therapieeskalation mit Tiotropium

Tiotropium stellt eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. In den vorgelegten Studien war Tiotropium nur als Fortführung der bereits bestehenden Vorbehandlung ohne Änderung im Studienverlauf während der Behandlungsphase erlaubt.

Zu Studienbeginn erhielten in den vom pU ausgewerteten Populationen im Placeboarm 25,3 % (ZONDA), 48,8 % (Teilpopulation CALIMA) und 36,4 % (Teilpopulation SIROCCO) Tiotropium. Den Unterlagen des pU ist für die Gesamtpopulationen zu entnehmen, dass der Anteil derer, die Tiotropium vor oder bei Randomisierung beendet haben, unter 2 % liegt (Tabelle 13, Anhang A). Zu den ausgewerteten Teilpopulationen der Studien CALIMA und SIROCCO gibt es hierzu keine Angaben (Tabelle 5).

Daten zur Anpassung der Medikation im Studienverlauf legt der pU nicht separat für Tiotropium vor, wohl aber zur Gabe von LAMA insgesamt. Den Studienunterlagen ist allerdings zu entnehmen, dass Tiotropium einen Großteil der in der Teilpopulation eingesetzten LAMA ausmacht, nämlich 88,1 % (Studie ZONDA), 88,2 % (Teilpopulation CALIMA) und 93,6 % (Teilpopulation SIROCCO). Als weitere LAMA wurden die für Asthma nicht zugelassenen Wirkstoffe Acridinium und Glycopyrronium verwendet. Eine Eskalation der LAMA-Therapie im Studienverlauf (Dosiserhöhung oder Neubeginn) fand im Placeboarm bei keinem der Patientinnen und Patienten der Studie ZONDA und der ausgewerteten Teilpopulation der Studie CALIMA sowie bei 2 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt (siehe Tabelle 5).

Unklar ist, für wie viele der ausgewerteten Patientinnen und Patienten Tiotropium als eine Therapieeskalation infrage gekommen wäre. Der pU äußert sich hierzu nicht. Da die Zulassung von Tiotropium die Einschlusskriterien der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO gut abdeckt [15] ist jedoch davon auszugehen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre.

Therapieeskalation mit Omalizumab

Omalizumab kann bei Patientinnen und Patienten mit einer Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Pathogenese des Asthmas zur Therapieeskalation eingesetzt werden und ist ebenfalls eine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei müssen gemäß G-BA die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllt sein [4,5]. In den vorgelegten Studien war eine Omalizumab-Gabe innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Einverständniserklärung und während der Studien nicht erlaubt. Damit hat diese Therapieoption den Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studien nicht zur Verfügung gestanden.

Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, für wie viele der ausgewerteten Patientinnen und Patienten Omalizumab als eine Therapieeskalation infrage gekommen wäre. In der Vorgeschichte haben im Placeboarm bereits 10,7 % (ZONDA), 14,0 % (Teilpopulation CALIMA) und 23,6 % (Teilpopulation SIROCCO) der Patientinnen und Patienten Omalizumab erhalten (Tabelle 5). Die Fachinformation und der Therapiehinweis zu Omalizumab listet eine Reihe von Kriterien, die für eine Verordnung kumulativ erfüllt sein müssen [4,5]. Hierzu gehören eine IgE-vermitteltes Asthma, trotz hochdosierten ICS plus LABA mindestens 2 schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, eine reduzierte Lungenfunktion sowie häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachens. Die Fachinformation von Omalizumab listet Dosierungsangaben ab einem IgE-Basiswert von > 30 I. E./ml [4], gemäß Therapiehinweis sollte Omalizumab bei IgE-Werten zwischen 76 und 1500 I. E./ml verordnet werden [5]. Gemäß Zusatzanalysen des pU liegt der Anteil mit einem IgE-Wert ≥ 30 I. E./ml im Placeboarm der vom pU ausgewerteten Teilpopulationen bei 87,0 % (SIROCCO, 1 Patient oder Patientin ohne Angabe) bzw. 90,7 % (CALIMA). Angaben zu IgE-Werten für die Studie ZONDA sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Auf Basis der Angabe zur Vorgeschichte, den Einschlusskriterien und den Informationen zum IgE-Titer in den Studien ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ausgewerteten Patientenpopulation im Placeboarm für Omalizumab infrage gekommen wäre.

Therapieeskalation mit OCS

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind OCS. In den Studien CALIMA und SIROCCO waren OCS nur als Fortführung der bereits bestehenden Vorbehandlung ohne Änderung im Studienverlauf während der Behandlungsphase erlaubt.

Zu Studienbeginn erhielten im Placeboarm der vom pU ausgewerteten Teilpopulation 65,1 % (CALIMA) und 67,3 % (SIROCCO) der Patientinnen und Patienten eine OCS-Erhaltungstherapie. Eine Eskalation der OCS-Therapie im Studienverlauf (Dosiserhöhung oder Neubeginn) fand nur bei 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie CALIMA sowie nur bei 2 (3,6 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt (Tabelle 5). Es ist somit davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ausgewerteten Patientenpopulationen mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation für eine Eskalation mit OCS im Placeboarm infrage gekommen wäre.

Da in der Studie ZONDA bereits zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS als Erhaltungstherapie erhielten, steht OCS für diese Patientinnen und Patienten als Eskalationstherapie nur im Sinne einer Dosiserhöhung zur Verfügung. Diese fand gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A bei 14 (18,7 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm statt (siehe Tabelle 5). Die Angabe ist jedoch nicht sinnvoll als Eskalation der Erhaltungstherapie interpretierbar, da die Patientinnen und Patienten in der Studie gemäß festgelegtem Schema eine Reduktion ihrer OCS-Asthamatherapie erhalten haben. Eine OCS-Erhöhung war im Rahmen der OCS-Reduktionsphase nur dann möglich, wenn die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien der Asthmakontrolle nicht erfüllt wurden. Somit ist unklar, ob es sich bei den Patientinnen und Patienten mit Dosiserhöhung um eine tatsächliche Eskalation der Erhaltungstherapie oder nur um eine Rückkehr zu einer höheren Dosis bei fehlender Asthmakontrolle in der OCS-Reduktionsphase handelt.

Patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich und nicht patientenindividuell eingesetzt

Der pU argumentiert, dass in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studienpopulationen Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich waren und patientenindividuell eingesetzt worden seien. Dies ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Gemäß Protokollangaben der 3 eingeschlossenen Studien zu nicht erlaubten / eingeschränkt erlaubten Begleitbehandlungen waren Erhaltungstherapien (inkl. ICS plus LABA, Tiotropium und OCS) nur erlaubt, wenn sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden und ohne Änderung im Studienverlauf fortgeführt wurden. Eine Ausnahme bilden OCS in der Studie ZONDA, bei der alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn OCS einnahmen und die OCS-Reduktion primärer Endpunkt war. Omalizumab war in keiner der Studien weder zu Studienbeginn noch während der Studie erlaubt. Lediglich für ICS plus LABA – nicht jedoch für die weiteren Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapien – findet sich in den Studienunterlagen die Angabe, dass eine Änderung möglich war, sofern der Prüfarzt dies als medizinisch sinnvoll ansah. Somit waren gemäß Studienprotokoll patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Zum einen gewährleistet das Vorgehen des pU entgegen seiner Absicht nicht, dass Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Zum anderen wurden die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommenden Eskalationsmöglichkeiten in den Placeboarmen der 3 Studien nicht umgesetzt. Die vorgelegten Ergebnisse sind damit nicht interpretierbar.

2.3.3 Weitere Limitationen der vorgelegten Studien

Die folgenden weiteren Limitationen liegen in den vom pU vorgelegten Studien vor. Diese haben jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung, da die vom pU herangezogenen Studien und vorgelegten Daten aus den oben beschriebenen Gründen für die Bewertung nicht relevant sind.

- Benralizumab ist zugelassen für Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist. Die Hochdosis von ICS war in allen 3 vom pU herangezogenen RCT entsprechend der GINA-Empfehlung und der lokalen Bestimmungen definiert. Gemäß GINA-Empfehlung liegt die Hochdosis von ICS als Fluticasonpropionat bei $> 500\mu\text{g}/\text{Tag}$ [3]. Angaben zu den lokalen Bestimmungen in den jeweiligen Studienländern präsentiert der pU nicht. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass eine unklare Anzahl an Patientinnen und Patienten unter der Grenze von $500\mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat-Äquivalent eingeschlossen wurde. Der Einschluss dieser Patientinnen und Patienten ist nicht adäquat. Im Mittel liegen die vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jedoch bei einer ICS-Dosis von $> 1000\mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat-Äquivalent und somit weit über der Grenze für die Hochdosis von $500\mu\text{g}/\text{Tag}$.
- Das Kriterium der Eosinophilie für das gemäß Anwendungsgebiet schwere eosinophile Asthma war in den vom pU herangezogenen Studien nicht einheitlich definiert. Für die Studie ZONDA definiert der pU den Einschlusskriterien der Studie entsprechend eosinophiles Asthma gemäß Grenzwert ≥ 150 Eosinophile/ μl , für die vom pU herangezogenen Teilpopulationen der Studien SIROCCO und CALIMA ein Grenzwert von ≥ 300 Eosinophile/ μl . Warum er unterschiedliche Kriterien anwendet begründet der pU nicht. Ab welchem Grenzwert der Bluteosinophilen-Konzentration von einer Eosinophilie gesprochen werden kann, ist gemäß deutscher S2k-Leitlinie nicht klar definiert [14]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma in der Konsultationsfassung von 2018 erachtet einen mindestens 2-maligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/ μl Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit systemischen Kortikosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Astmas bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma für notwendig. Dabei sei zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten

im Blut verringern kann [16]. Die Fachinformation von Benralizumab nennt keinen Eosinophilen-Grenzwert zur Definition des eosinophilen Asthmas.

- Insgesamt wurden in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen 35,8 % (Studie ZONDA), 41,4 % (Studie CALIMA) und 47,8 % (Studie SIROCCO) Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss mit Montelukast behandelt und im Studienverlauf weiterbehandelt. Montelukast hat in Deutschland keine Zulassung für schweres Asthma, sodass der Einsatz dieses Wirkstoffes bei den Studienpatienten nicht zulassungskonform war [17]. Der Einschluss dieser Patientinnen und Patienten ist somit nicht adäquat. Der pU führt jedoch post hoc Subgruppenanalysen nach Begleitmedikation mit Montelukast zu Studienbeginn durch, um eine mögliche Effektmodifikation analysieren zu können.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt das Ergebnis des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e} 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab 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 refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>c: 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>d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.</p> <p>e: 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; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</p>		

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm in Modul 4 A vorgelegten Daten der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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 pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA

- mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst wirksamen Dosis als Add-on-Erhaltungstherapie oder
- ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst wirksamen Dosis als Add-on-Erhaltungstherapie oder
- ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst wirksamen Dosis als Add-on-Erhaltungstherapie.

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA. Die geringfügigen Abweichungen der Formulierung des pU von der Formulierung des G-BA sind ohne Konsequenz.

Der G-BA spezifiziert zusätzlich, dass Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab als eine Add-on-Erhaltungstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird gefolgt.

Allerdings definiert der pU im Rahmen der Nutzenbewertung Patientenpopulationen, bei denen aus seiner Sicht die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft seien. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeignete Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von 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 geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU legt Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der RCT ZONDA sowie von Teilpopulationen der RCTs CALIMA und SIROCCO vor. Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine geeignete RCT vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeigneten Daten der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO.

Auf Basis der vorgelegten Daten leitet der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

3 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

Die Erkrankung Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Benralizumab als Add-on-Erhaltungstherapie angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) unzureichend kontrolliert ist [12].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Dieser liegt seiner Aussage nach vor allem in der fehlenden Symptomkontrolle und dem damit einhergehenden erhöhten Mortalitätsrisiko der Betroffenen sowie in medikamentenassoziierten Nebenwirkungen begründet.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gewinnt der pU durch eine von ihm beauftragte Auswertung von GKV-Routinedaten [18]. Dabei zieht er mit der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung eine Stichprobe aus einem Datensatz heran, der Daten von rund 4 Millionen in ungefähr 75 gesetzlichen Krankenkassen versicherten Personen in Deutschland enthält. Den Autoren des Analyseberichts zufolge repräsentiert die Stichprobe rund 5,7 % der GKV-Versicherten in Deutschland und ist hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur vergleichbar mit der Struktur der deutschen Gesamtbevölkerung. Ausgehend von allen Patientinnen und Patienten in der Forschungsdatenbank, die im Jahr 2015 durchgängig versichert sind (3 961 429), wird die Größe der Zielpopulation in mehreren Schritten hergeleitet:

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma im Referenzjahr 2015

In die Analyse werden nur Versicherte eingeschlossen, die im Jahr 2015 eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder ambulant gesicherte ICD-10-GM-Diagnose für Asthma erhalten haben (J45, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46). Zusätzlich mussten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Referenzjahr mindestens 18 Jahre alt sein.

2) Patientinnen und Patienten mit LABA-Therapie

Eingeschlossen werden nur Patientinnen und Patienten, für die im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung eines LABA vorliegt. Berücksichtigt wurden dabei die folgenden Codes des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems (ATC) aus der Kategorie R03 (Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen): R03AC12 bis R03AC14, R03CC12, R03CC13, R03CC63, R03AK06 bis R03AK11.

3) Patientinnen und Patienten mit mindestens mitteldosierter ICS-Therapie

Eingeschlossen werden nur die Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 mindestens ein Intervall zwischen 2 ICS-Verordnungen aufweisen, in dem die durchschnittliche ICS-Tagesdosierung eine mittlere Tagesdosierung des jeweiligen Wirkstoffs nach den Angaben in der Global Initiative for Asthma (GINA, [13]) übersteigt. Dabei kann auch die letzte Verordnung aus dem Jahr 2014 den Beginn beziehungsweise die 1. Verordnung aus dem Jahr 2016 das Ende dieses Intervalls bilden.

4) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma

Der pU operationalisiert ein unzureichend kontrolliertes Asthma über das Vorliegen einer Add-on-Erhaltungstherapie oder über eine Asthmaexazerbation.

Über das Kriterium einer Add-on-Erhaltungstherapie werden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Verordnung mit einem ATC-Code für Tiotropium, Omalizumab, einem oralen Kortikosteroid (OCS) oder anderen systemischen Kortikosteroiden in Form von Präparaten aufweisen, die für eine Asthmabehandlung in Deutschland zugelassen sind.

Eine Asthmaexazerbation wurde erfasst über eine Hospitalisierung mit Hauptdiagnose Asthma (siehe Schritt 1) oder über den Besuch einer Notfallambulanz (EBM-Code 01210, 01212, 01214, 01216, 01218) und eine Asthmadignose im selben Quartal.

5) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma trotz hochdosierten ICS

Es werden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen in einem Intervall zwischen 2 ICS-Verordnungen die durchschnittliche Tagesdosierung einer hohen ICS-Tagesdosierung nach GINA [13] entspricht und dieses Intervall direkt vor der Verordnung einer Add-on-Erhaltungstherapie oder direkt vor dem Auftreten einer Asthmaexazerbation liegt (siehe Schritt 4).

6) Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung

Diese eingegrenzte Population wird auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet. Der pU bildet dazu den Umrechnungsfaktor aus der Anzahl aller im Jahr 2015 durchgängig Versicherten in der Forschungsdatenbank im Verhältnis zur Gesamtbevölkerungszahl [19] ($81\,197\,500 / 3\,961\,429 = 20,5$).

7) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma trotz Therapieadhärenz und korrekter Inhalationstechnik

Der pU stellt mit Verweis auf ein internationales Consensus Statement der Innovative Medicine Initiative aus dem Jahr 2011 [20] dar, dass erst dann von schwer zu kontrollierendem Asthma ausgegangen werden sollte, wenn trotz Sicherstellung der Therapieadhärenz, einer korrekten Inhalationstechnik sowie weiteren Maßnahmen des Asthmamanagements keine Kontrolle des Asthmas erzielt werden kann. Den Anteil dieser Patientengruppe gibt der pU mit Verweis auf eine Studie von Hekking et al. (2015, [21]) mit 20,5 % aller Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma an. Er verwendet diesen Anteil zur Berechnung der unteren Grenze der GKV-Zielpopulation.

Bei der Bestimmung der Obergrenze geht der pU davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma unabhängig von den Gründen für die mangelnde Kontrolle zur Zielpopulation gehören.

8) Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten bezieht sich der pU auf die Ergebnisse einer Studie von Schleich et al. aus dem Jahr 2014 zu Daten eines belgischen Asthmaregisters [22]. Eine Eosinophilie wurde hier unterschiedlich definiert: Bei der Definition ≥ 400 Zellen/ μl Blut und ≥ 3 % Zellen im Sputum ergab sich ein Anteil von 23 %, welchen der pU bei der Berechnung der unteren Grenze der Spanne der GKV-Zielpopulation berücksichtigt, und bei der Berücksichtigung des Kriteriums ≥ 3 % Zellen im Sputum allein ergibt sich ein Anteil von 55 %, den der pU bei der Berechnung der oberen Grenze der Spanne der GKV-Zielpopulation heranzieht.

Bei einem GKV-Anteil von 87,11 % berechnet der pU 6831 bis 79 688 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist weitgehend nachvollziehbar dargestellt; die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist allerdings stellenweise mit Unsicherheit behaftet. Dieses wird im Folgenden näher ausgeführt:

Zu Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Asthma

Beim Einschluss der Versicherten aufgrund einer Asthmadignose im Jahr 2015 erfolgte keine Diagnosevalidierung, beispielsweise durch eine weitere Diagnose in einem 2. Quartal. Bei einem solchen Vorgehen kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer einmaligen (Fehl-)Diagnose miterfasst werden und es so zu einer Überschätzung der Zielpopulation gekommen sein könnte. Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass die vom pU berechnete und in Modul 3 A angegebene Prävalenz des Asthmas, wie auch vom pU angemerkt, über bisherigen Abschätzungen liegt. Allerdings erfolgte bei der Berechnung der Zielpopulation in den Schritten 2 und 3 eine Validierung der

Diagnose über die verordnete Therapie sowie in Schritt 4 über eine weitere Diagnose im Rahmen einer aufgetretenen Exazerbation, sodass im Hinblick auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht von einer Überschätzung durch das gewählte Vorgehen auszugehen ist.

Zu Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit LABA-Therapie

Auch hier erfolgte keine Validierung der Verordnung eines LABA durch eine 2. Verordnung, wodurch Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversuch miterfasst worden sein könnten. Allerdings sind auch hier Auswirkungen auf die berechnete Größe der Zielpopulation aufgrund der nachfolgenden Berechnungsschritte eher unwahrscheinlich.

Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma

Bei der Operationalisierung des unzureichend kontrollierten Asthmas über das Vorliegen einer Add-on-Erhaltungstherapie blieben u. a. Patientinnen und Patienten mit Theophyllin-Verordnungen unberücksichtigt. Bei den einbezogenen OCS fehlen Angaben zu berücksichtigten ATC-Codes, weshalb die Vollständigkeit der Aufgreifkriterien an dieser Stelle nicht beurteilt werden kann.

Bei der Operationalisierung einer Asthmaexazerbation über den Besuch einer Notfallambulanz und einer Asthmadignose im selben Quartal ist nicht auszuschließen, dass der Besuch der Notfallambulanz aus einem anderen Grund erfolgte als aus dem einer Asthmaexazerbation.

Zu Schritt 8) Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma

Der Anteil der Patientinnen und Patienten schwankt je nach verwendeter Definition einer Eosinophilie stark. Einer vom pU zusätzlich in Modul 3 A zitierten Studie von Schleich et al. (2014, [23]) ist zu entnehmen, dass bei Verwendung der Definition ≥ 400 Zellen/ μ l Blut und ≥ 3 % Zellen im Sputum der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie auch niedriger als 23 % liegen könnte. Daneben erachtet die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma in der Konsultationsfassung von 2018 einen mindestens 2-maligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/ μ l Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit systemischen Kortikosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma für notwendig [16]. Ab welchem Grenzwert der Bluteosinophilen-Konzentration von einer Eosinophilie gesprochen werden kann, ist gemäß deutscher S2k-Leitlinie [14] nicht klar definiert (siehe auch Abschnitt 2.3.3).

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen, da anhand der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht beurteilt werden kann, ob die genannten Unsicherheiten in den Aufgreifkriterien eine relevante Anzahl Patientinnen und Patienten betreffen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von der auf Grundlage der Routinedatenanalyse bestimmten Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2012 bis 2015 aus und schreibt die Trends für die Jahre 2016 bis 2022 linear fort. Es zeigt sich eine leichte Zunahme der Prävalenz und Inzidenz des Asthmas insgesamt, allerdings bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit einer Medikation gemäß Stufe 4 oder 5 nach GINA [13] eine leichte Zunahme der Prävalenz und eine leichte Abnahme der Inzidenz.

Die Plausibilität dieser Schätzungen kann nicht beurteilt werden, da aufgrund der fehlenden Validierung der eingeschlossenen Diagnosen in der Routinedatenanalyse nicht beurteilt werden kann, wie groß der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Fehldiagnosen ist.

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 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, welche trotz hoher Dosen an ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und LABA

- mit OCS oder
- mit Tiotropium und gegebenenfalls OCS oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas gegebenenfalls Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und gegebenenfalls OCS

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

- ICS: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid, Mometason
- LABA: Formoterol, Salmeterol, Bambuterol, Clenbuterol

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,12,15,24-42].

Bei Benralizumab werden zunächst 3 Dosen im Abstand von 4 Wochen als subkutane Injektion verabreicht, in der Dauertherapie erfolgen Injektionen dann alle 8 Wochen [12]. Omalizumab wird je nach Körpergewicht und gemessenem IgE-Basiswert alle 2 bis 4 Wochen intravenös injiziert [4].

Bei den OCS sehen die Vorgaben des G-BA eine kurzzeitige Anwendung in der niedrigst wirksamen Dosis vor. Der pU stellt hier nur den Fall einer niedrigdosierten kontinuierlichen Langzeitbehandlung laut Fachinformation dar [41,42].

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [4,12,15,24-42].

Bei den ICS Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid und Mometason [24-30,35-40] geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hochdosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU bei der Berechnung der unteren Grenze der Spanne die Empfehlungen für hohe Dosierungen bei Erwachsenen nach GINA [13] und legt seinen Berechnungen die Dosierung zugrunde, die unter Berücksichtigung der Wirkstoffmenge je Dosierungseinheit der jeweiligen Inhalationsgeräte der empfohlenen Dosierung am nächsten kommt. Als Obergrenze legt der pU die maximale Dosierung laut jeweiliger Fachinformation zugrunde.

Für die OCS setzt der pU in der niedrigdosierten Langzeitbehandlung die gemäß der Fachinformation von Prednison und Prednisolon [41,42] vorgegebene Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg an. Den Verbrauch im Rahmen einer 7-tägigen Kurzzeittherapie nach den Angaben der GINA [13] berücksichtigt der pU nicht.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Benralizumab sind mit Stand vom 15.02.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2018 wieder.

Die Kostenberechnungen von Benralizumab, Budesonid/Formoterol und von Formoterol/Fluticason sind korrekt.

Die Kostenberechnung der ICS Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid und Mometason, der LABA Formoterol, Salmeterol, Bambuterol und Clenbuterol, der Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sowie der OCS Prednison und Prednisolon sind fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V nicht korrekt berücksichtigt wurde.

Bei Fluticason/Salmeterol hat der pU darüber hinaus der Kostenberechnung eine Packung ohne Angabe der Normgröße zugrunde gelegt.

Bei Tiotropium ist die Verwendung von Kapseln mit Inhalationspulver in Kombination mit dem entsprechenden Inhalator wirtschaftlicher als die Verwendung der Inhalationslösung.

Bei Omalizumab ist der pU bei der Kostenberechnung nicht von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen, die theoretisch im nächsten Jahr fortgesetzt wird.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [4,12,15,24-42] außer bei der Therapie mit Omalizumab bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

Für Omalizumab setzt der pU die Kosten für die einmalige Bestimmung des Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn laut Fachinformation an [4]. Er berücksichtigt diese für die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten von Benralizumab sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der ICS Beclometason, Budesonid und Fluticason (Obergrenze), der LABA Clenbuterol und Formoterol der Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Formoterol/Fluticason, der OCS Prednison und Prednisolon sowie von Omalizumab sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei den ICS Ciclesonid und Mometason, den LABA Bambuterol und Salmeterol und den Fixkombinationen aus ICS plus LABA Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol.

Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten liegt bei dem ICS Fluticason (Untergrenze) und bei Tiotropium vor.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt dar, dass in der Versorgungsrealität Verordnungsalternativen zur einer Therapie mit Benralizumab für Teile der Zielpopulation verfügbar sind. Er geht deshalb davon aus, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV geringer ausfallen als in Modul 3 A des Dossiers angegeben. Konkrete datenbasierte Versorgungsanteile können seiner Aussage nach zum momentanen Zeitpunkt noch nicht beziffert werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen, da anhand der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht beurteilt werden kann, ob Unsicherheiten in den Aufgreifkriterien eine relevante Anzahl Patientinnen und Patienten betreffen.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Benralizumab sind plausibel. Die Behandlungskosten zu Beginn des 1. Behandlungsjahres liegen höher als in der anschließenden Dauertherapie. Bei den ICS Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid und Mometason geht der pU von einer hochdosierten Behandlung aus. Bei der Kostenberechnung festbetragsgebundener Arzneimittel berücksichtigt er den Rabatt gemäß § 130a SGB V nicht korrekt. Dennoch liegen die Jahrestherapiekosten der ICS Beclometason, Budesonid und Fluticason (Obergrenze), der LABA Clenbuterol und Formoterol der Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Formoterol/Fluticason, der OCS Prednison und Prednisolon sowie von Omalizumab in einer plausiblen Größenordnung.

Eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei den ICS Ciclesonid und Mometason, den LABA Bambuterol und Salmeterol und den Fixkombinationen aus ICS plus LABA Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol, eine Überschätzung liegt bei dem ICS Fluticason (Untergrenze) und bei Tiotropium vor.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Benralizumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e} 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab 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 refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. c: 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. d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. e: 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; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</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 Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Benralizumab	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	6831 bis 91 483	Die Angaben des pU liegen in einer plausiblen Größenordnung.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 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 beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €, ^b	Kommentar
Benralizumab (+Basistherapie ^c)	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	19 488,96–22 737,12 (+Kosten für die Basistherapie ^c)	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten liegen im 1. Behandlungsjahr höher als bei der anschließenden Dauertherapie.
patientenindividuelle Therapieeskalation der Basistherapie ^c mit folgenden Wirkstoffen:			Der pU geht von einer hochdosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason, Budesonid und Fluticason (Obergrenze) sind in der Größenordnung plausibel. Eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Ciclesonid und Mometason. Eine Überschätzung liegt bei Fluticason (Untergrenze) vor.
ICS			
Beclometason		124,10–248,20	
Budesonid		208,05–226,30	
Fluticason		277,40–481,80	
Ciclesonid		240,90–321,20	
Mometason		240,90	
LABA			
Bambuterol		197,10–394,20	
Clenbuterol		116,80–233,60	
Formoterol		299,30–598,60	
Salmeterol		343,10–686,20	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Clenbuterol und Formoterol liegen in einer plausiblen Größenordnung. Bei Bambuterol und Salmeterol sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fixkombinationen aus ICS plus LABA	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist		Der pU geht von einer hochdosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Formoterol/Fluticason liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die im Rahmen einer 7-tägigen Kurzzeittherapie entstehenden Kosten [13] berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind überschätzt. Die Verwendung von Kapseln mit Inhalationspulver in Kombination mit dem entsprechenden Inhalator ist wirtschaftlicher als die der Kostenberechnung zugrunde gelegte Inhalationslösung. Bei Omalizumab ist der pU bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen. Die Kostenangaben liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.
Beclometason/Formoterol		1040,25–1387,00	
Budesonid/Formoterol		1040,25–1387,00	
Formoterol/Fluticason		536,55–715,40	
Salmeterol/Fluticason		427,05–489,10	
Fluticason/Vilanterol		525,60	
OCS			
Prednison (niedrigdosierte Langzeittherapie)		51,10–116,80	
Prednisolon (niedrigdosierte Langzeittherapie)		47,45–102,20	
Sonstiges			
Tiotropium	671,60		
Omalizumab	3222,83–47 531,40		

a: Angaben des pU
b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
c: Die Basistherapie besteht aus hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-Agonisten.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orales Kortikosteroid;
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.

„Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der FI und GI von Fasenra® zu entnehmen.

Fasenra® sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von vier Wochen und anschließend alle acht Wochen. Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, sollte die Anwendung schnellstmöglich gemäß Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Fasenra® ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Ausmaß der Exazerbationskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Fasenra® wird als subkutane Injektion vom medizinischen Fachpersonal verabreicht. Das Arzneimittel sollte in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Fasenra® sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra® nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroiddosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nach der Anwendung von Fasenra® sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von Stunden nach der Anwendung auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu

einem verzögerten Eintritt (z.B. nach Tagen). Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra® abgesetzt werden.

Patienten mit einer bestehenden Helmintheninfektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra® diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten infizieren, während sie eine Behandlung mit Fasenra® erhalten und nicht auf eine anti-helminthische Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Fasenra® abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Eine Anwendung von Fasenra® sollte während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra® unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-RMP beschrieben. Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam der CHMP zu dem Schluss, dass für Fasenra® keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der FI und GI hinausgehen.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen“

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2018 update) [online]. 29.03.2018 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <http://ginasthma.org/download/832/>.
4. Novartis Pharma. Xolair 75 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 09.04.2018]. 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: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
6. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2448-2458.
7. AstraZeneca. Efficacy and safety study of benralizumab to reduce OCS use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus LABA and chronic OCS therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2017 [Zugriff: 27.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075255>.
8. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2128-2141.
9. AstraZeneca. Efficacy and safety study of benralizumab in adults and adolescents inadequately controlled on inhaled corticosteroid plus long-acting β 2 agonist: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2017 [Zugriff: 27.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914757>.
10. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115-2127.

11. AstraZeneca. Efficacy and safety study of benralizumab added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 27.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928771>.
12. AstraZeneca. Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 09.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2017. URL: <http://www.ginasthma.org>.
14. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017.
15. Boehringer Ingelheim. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 09.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Asthma; Langfassung; Konsultationsfassung [online]. 2018 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-3aufl-konsultation.pdf>.
17. AbZ Pharma. Montelukast AbZ 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 09.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Xcenda. Analyse der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit schwerem Asthma anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2017.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2016.
20. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). Thorax 2011; 66(10): 910-917.
21. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(4): 896-902.
22. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics: the Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). Respir Med 2014; 108(12): 1723-1732.
23. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J 2014; 44(1): 97-108.
24. ratiopharm. Fachinformation Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol (Stand: Mai 2017). 2017.
25. Meda Pharma. Fachinformation Novopulmon Novolizer (Stand: Juni 2017). 2017.

26. P. B. Pharma. Fachinformation Cyclocaps Budesonid 800 µg (Stand: August 2012). 2012.
27. GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide Diskus (Stand: Juli 2017). 2017.
28. GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol (Stand: Juli 2017). 2017.
29. AstraZeneca. Fachinformation Alvesco 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Stand: Juli 2017). 2017.
30. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation ASMANEX Twisthaler (Stand: Juli 2017). 2017.
31. AstraZeneca. Fachinformation Bambec (Stand: Mai 2016). 2016.
32. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation Spiropent 0,02 mg Tabletten (Stand: März 2014). 2014.
33. AstraZeneca. Fachinformation Oxis Turbohaler 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2016). 2016.
34. GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol – Serevent Diskus (Stand: Februar 2015). 2015.
35. Chiesi. Fachinformation INUVAIR 200/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Stand: Juli 2017). 2017.
36. AstraZeneca. Fachinformation Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2017). 2017.
37. Mundipharma. Fachinformation flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension (Stand: Juni 2015). 2015.
38. GlaxoSmithKline. Fachinformation atmadisc mite 50 µg/100 µg Diskus atmadisc 50 µg/250 µg Diskus atmadisc forte 50 µg/500 µg Diskus; einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Stand: Oktober 2016). 2016.
39. Hexal AG. Fachinformation Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension (Stand: Oktober 2017). 2017.
40. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm; einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Stand: September 2017). 2017.
41. ratiopharm. Fachinformation Prednison-ratiopharm 5 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
42. ratiopharm. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm 5 mg / 50 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CALIMA	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (12–75 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> unkontrolliertem^b Asthma bestehender Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS / LABA^c (mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien [inkl. OCS]) seit ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss ≥ 2 dokumentierten Asthmaexazerbationen^{d, e} innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn ACQ-6-Score $\geq 1,5$ zum Studieneinschluss 	Benralizumab 30 mg s. c. Q4W (N = 425) ^f Benralizumab 30 mg s. c. Q8W (N = 441) Placebo (N = 440) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^g : Benralizumab 30 mg s. c. Q8W (n = 44) Placebo (n = 43)	Screening: mindestens 2 Wochen Behandlung: 56 Wochen Beobachtung: 4 Wochen nach Ende der Behandlung ^h	303 Zentren in Argentinien, Chile, Deutschland, Japan, Kanada, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA 08/2013–03/2016	primär: jährliche Exazerbationsrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
SIROCCO	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (12–75 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> unkontrolliertem^b Asthma bestehender Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS / LABA^c (mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien [inkl. OCS]) seit ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss ≥ 2 dokumentierten Asthmaexazerbationen^{d, e} innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn ACQ-6-Score $\geq 1,5$ zum Studieneinschluss 	Benralizumab 30 mg s. c. Q4W (N = 400) ^f Benralizumab 30 mg s. c. Q8W (N = 398) Placebo (N = 407) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^g : Benralizumab 30 mg s. c. Q8W (n = 60) Placebo (n = 55)	Screening: mindestens 2 Wochen Behandlung: 48 Wochen Beobachtung: 4 Wochen nach Ende der Behandlung ^h	374 Zentren in Australien, Brasilien, Bulgarien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam 09/2013–04/2016	primär: jährliche Exazerbationsrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ZONDA	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ eosinophilem Asthma ▪ bestehender Therapie mit hochdosierten ICS / LABA^c und OCS (mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien) ▪ ≥ 1 dokumentierte Asthmaexazerbation^{d, e} innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn ▪ Eosinophilenzahl ≥ 150 Zellen/μl 	Benralizumab 30 mg s. c. Q4W (N = 72) ^f Benralizumab 30 mg s. c. Q8W (N = 73) Placebo (N = 75)	Run-in / OCS-Optimierung: maximal 8 Wochen Behandlung: 28 Wochen Beobachtung: bis Woche 36 ^h	89 Zentren in Argentinien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Kanada, Polen, Spanien, Südkorea, Türkei, Ukraine und USA 04/2014–08/2016	primär: prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung
b: mindestens einer der folgenden Bedingungen über einen Zeitraum von 7 Tagen vor Randomisierung: > 2 Tage mit Tages- oder Nachtsymptom-Score ≥ 1 , Anwendung von SABA an > 2 Tagen, ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma
c: Behandlung mindestens 3 Monate (Studien SIROCCO und CALIMA) bzw. mindestens 6 Monate (Studie ZONDA) vor Studienbeginn mit $\geq 500\mu$ g Fluticasonpropionat Trockenpulverrezeptur/Tag bzw. einem Äquivalent + LABA. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte mittelstarke (Studie CALIMA) bzw. höchste (Studien SIROCCO und ZONDA) Erhaltungsdosis das ICS-Kriterium für Erwachsene erfüllen.
d: definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder eine vorübergehende Erhöhung der stabilen Erhaltungsdosis von OCS erforderte, oder zu Hospitalisierung führte
e: Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, welche innerhalb von 14 Tagen (Studien CALIMA, ZONDA) bzw. 30 Tagen (Studie SIROCCO) vor dem Datum der Einverständniserklärung klinisch signifikante Asthmaexazerbationen nach Meinung des Prüfarztes hatten. Dies beinhaltet auch Exazerbationen, welche eine Behandlung mit OCS oder eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von OCS erforderten. In der Studie SIROCCO galt das Ausschlusskriterium nur bis zum Amendment 1 des Protokolls.
f: In diesem Arm wurde Benralizumab nicht zulassungskonform eingesetzt. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
g: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem, eosinophilem Asthma (hochdosierte ICS [gemäß pU war die Hochdosis entsprechend der GINA-Empfehlung und der lokalen Bestimmungen definiert] + LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μ l), die bereits zu Studienbeginn zusätzlich als weitere Erhaltungstherapien mindestens OCS oder LAMA oder beides erhalten.
h: oder Einschluss in eine Extensionsstudie
ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q4W/Q8W: die ersten 3 Dosen alle 4 Wochen, danach alle 4, beziehungsweise alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CALIMA	<p>Woche 0–8: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 4 Wochen</p> <p>Woche 12–52: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 8 Wochen + Placebo s. c. in der dazwischenliegenden Woche 4</p> <p>+ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)</p>	<p>Woche 0–52: Placebo s. c. alle 4 Wochen</p>
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS plus LABA^a ± weitere Erhaltungstherapien (inkl. OCS) ▪ Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium, LTRA, Theophyllin) wenn mindestens 30 Tage vor Studienbeginn angewendet <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva innerhalb der 3 Monate vor Studienbeginn ▪ 5-Lipoxygenaseinhibitoren (z. B. Zileuton), Roflumilast ▪ Biologika (z. B. Omalizumab) innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Einverständniserklärung <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS plus LABA: Fortführung in der Dosierung vor Studienbeginn^b ▪ Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium, LTRA, Theophyllin, OCS – gemäß landesspezifischer Zulassung); Fortführung der Vorbehandlung bei stabiler Dosis während der Behandlungsphase ▪ Notfallmedikation: SABA (Salbutamol, Albuterol, Levalbuterol) zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik; orale oder andere systemische Kortikosteroide zur Behandlung von Asthmaexazerbationen <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika (z. B. Omalizumab) ▪ SAMA (z. B. Ipratropium) als Notfallmedikation bei Verschlechterung der Symptome (abgesehen von der Behandlung von Exazerbationen) ▪ regelmäßige Anwendung von SABA in Abwesenheit von Asthmasymptomen und / oder geplanter sportlicher Betätigung ▪ LABA als Bedarfsmedikation (z. B. Budesonid/Formoterol) 		
SIROCCO	<p>Woche 0–8: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 4 Wochen</p> <p>Woche 12–44: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 8 Wochen + Placebo s. c. in der dazwischenliegenden Woche 4</p> <p>+ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)</p>	<p>Woche 0–44: Placebo s. c. alle 4 Wochen</p>
<p>Vor- und Begleitbehandlung siehe Angaben zur Studie CALIMA</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
ZONDA	<p>Woche –8–0: OCS Titration auf die niedrigste effektive Dosis^c</p> <p>Woche 0–8: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 4 Wochen</p> <p>Woche 12–24: Benralizumab 30 mg, s. c. alle 8 Wochen</p> <p>+ Placebo s. c. in der dazwischenliegenden Woche 4</p> <p>+ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)</p>	<p>Woche –8–0: OCS Titration auf die niedrigste effektive Dosis^c</p> <p>Woche 0–24: Placebo s. c. alle 4 Wochen</p>
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS plus LABA^a ▪ OCS als Erhaltungstherapie^d ▪ Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium, LTRA, Theophyllin) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Lipoxygenaseinhibitoren (z. B. Zileuton), Roflumilast ▪ Immunsuppressiva innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn ▪ Biologika (z. B. Omalizumab) innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Einverständniserklärung <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS plus LABA: Fortführung in der Dosierung vor Studienbeginn^b ▪ OCS: Woche 0–4: Fortführung der optimierten niedrigsten effektiven Dosis aus der Run-In Phase; Woche 4–24: Dosisreduktionsphase (nach einem im Protokoll festgelegtem Schema); Woche 24–28: Erhaltungsphase ▪ Erhaltungsmedikation (z. B. Tiotropium, LTRA, Theophyllin), Fortführung der in den 2 Wochen vor der Randomisierung genommen stabilen Dosis während der Behandlungsphase ▪ Notfallmedikation: SABA (Salbutamol, Albuterol, oder Levalbuterol) zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik; orale oder andere systemische Kortikosteroide gemäß Standardpraxis zur Behandlung von Asthmaexazerbationen <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika (z. B. Omalizumab) ▪ SAMA (z. B. Ipratropium) als Notfallmedikation bei Verschlechterung der Symptome (abgesehen von der Behandlung von Exazerbationen) ▪ LABA als Bedarfsmedikation (z. B. Budesonid/Formoterol) 		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Behandlung mindestens 3 Monate (Studien SIROCCO und CALIMA) bzw. mindestens 6 Monate (Studie ZONDA) vor Studienbeginn mit ≥ 500 μg Fluticasonpropionat Trockenpulverrezeptur/Tag bzw. einem Äquivalent + LABA. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch-bestimmte mittelstarke (Studie CALIMA) bzw. höchste (Studien SIROCCO und ZONDA) Erhaltungsdosis das ICS-Kriterium für Erwachsene erfüllen.</p> <p>b: Änderungen der Dosierung waren gemäß den Angaben zu nicht erlaubten / eingeschränkt erlaubten Begleitbehandlungen im Studienprotokoll von Studieneinschluss bis Ende der Behandlungsperiode nicht erlaubt, es sei denn der Prüfarzt sah es als medizinisch notwendig an.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten die andere OCS als Prednison / Prednisolon nahmen, mussten diese zum Anfang der Run-In Phase wechseln. Die optimierte Dosis musste mindestens 2 Wochen vor Randomisierung erreicht sein. Teilnehmer mit dokumentiertem Scheitern einer OCS-Reduktion innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 mussten keine Optimierungsphase während des Run-In durchlaufen. Patientinnen und Patienten mit erreichter Asthmakontrolle bei einer OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg während Run-In / OCS-Optimierungsphase wurden ausgeschlossen.</p> <p>d: Behandlung mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mit 7,5–40 mg/Tag Prednisolon / Prednison oder Äquivalent, bei stabiler Dosis mindestens 2 Wochen vor Randomisierung</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist; SAMA: kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>
--

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen und vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Benralizumab vs. Placebo

Studie Population Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer des Asthmas [Jahre] M [Min; Max]	Anzahl Exazerbationen ^a MW (SD) [Min; Max]	FEV ₁ [% Sollwert] MW (SD)	ACQ-6- Score bei Randomi- sierung MW (SD) [Min; Max]	Anzahl eosinophile Blutzellen [Zellen/µl] MW (SD) [Min; Max]	Region n (% ^b)
CALIMA									
Gesamtpopulation									
Benralizumab	441	49 (14)	62 / 38	16,8 [1,1; 64,6]	2,7 (1,4) [1; 15]	57,9 (14,9)	2,75 (0,93) [0,17; 5,83]	465 (360) [0; 2600]	Asien: 50 (11,4) Osteuropa: 156 (35,4) restliches Europa: 58 (13,2) Nordamerika: 74 (16,8) Rest der Welt: 103 (23,4)
Placebo	440	49 (15)	60 / 40	16,2 [1,2; 69,9]	2,7 (1,6) [2; 20]	58,0 (14,9)	2,69 (0,92) [0,17; 5,83]	488 (445) [0; 4494]	Asien: 46 (10,5) Osteuropa: 158 (35,9) restliches Europa: 57 (13,0) Nordamerika: 81 (18,4) Rest der Welt: 98 (22,3)
Teilpopulation									
Benralizumab	44	51 (12)	48 / 52	19,6 [1,3; 47,7]	3,4 (1,9) [2; 10]	51,1 (16,0)	2,94 (0,82) [0,83; 4,67]	641 (368) [300; 2095]	Asien: 4 (9,1) Osteuropa: 13 (29,5) restliches Europa: 14 (31,8) Nordamerika: 8 (18,2) Rest der Welt: 5 (11,4)
Placebo	43	54 (12)	65 / 35	21,3 [1,5; 62,9]	3,8 (2,9) [2; 18]	52,7 (13,8)	3,05 (0,97) [0,67; 4,83]	709 (663) [300; 4494]	Asien: 5 (11,6) Osteuropa: 13 (30,2) restliches Europa: 8 (18,6) Nordamerika: 14 (32,6) Rest der Welt: 3 (7,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen und vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Benralizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie Population Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer des Asthmas [Jahre] M [Min; Max]	Anzahl Exazerbationen ^a MW (SD) [Min; Max]	FEV ₁ [% Sollwert] MW (SD)	ACQ-6- Score bei Randomi- sierung MW (SD) [Min; Max]	Anzahl eosinophile Blutzellen [Zellen/ μ l] MW (SD) [Min; Max]	Region n (% ^b)
SIROCCO									
Gesamtpopulation									
Benralizumab	398	48 (15)	63 / 37	14,4 [1,1; 66,9]	2,8 (1, 5) [2, 11]	56,1 (14,6)	2,80 (0,88) [0,17; 5,67]	470 (393) [0; 3100]	Asien: 45 (11,3) Osteuropa: 130 (32,7) restliches Europa: 82 (20,6) Nordamerika: 67 (16,8) Rest der Welt: 74 (18,6)
Placebo	407	49 (15)	66 / 34	14,2 [1,1; 72,4]	3,0 (1,8) [2, 15]	56,6 (15,0)	2,87 (0,94) [0,50; 5,50]	457 (366) [0; 2690]	Asien: 46 (11,3) Osteuropa: 137 (33,7) restliches Europa: 84 (20,6) Nordamerika: 68 (16,7) Rest der Welt: 72 (17,7)
Teilpopulation									
Benralizumab	60	51 (13)	65 / 35	11,6 [1,3; 66,9]	3,4 (1,9) [2; 11]	50,6 (15,1)	2,85 (0,98) [1,00; 4,67]	714 (458) [300; 3000]	Asien: 12 (20) Osteuropa: 4 (6,7) restliches Europa: 31 (51,7) Nordamerika: 6 (10) Rest der Welt: 7 (11,7)
Placebo	55	54 (12)	58 / 42	19,6 [1,4; 64,0]	3,9 (2,8) [2; 15]	49,8 (13,7)	2,80 (0,91) [1,00; 4,83]	552 (235) [300; 1300]	Asien: 9 (16,4) Osteuropa: 6 (10,9) restliches Europa: 25 (45,5) Nordamerika: 9 (16,4) Rest der Welt: 6 (10,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen und vom pU ausgewerteten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Benralizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie Population Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer des Asthmas [Jahre] M [Min; Max]	Anzahl Exazerbationen ^a MW (SD) [Min; Max]	FEV ₁ [% Sollwert] MW (SD)	ACQ-6- Score bei Randomi- sierung MW (SD) [Min; Max]	Anzahl eosinophile Blutzellen [Zellen/ μ l] MW (SD) [Min; Max]	Region n (% ^b)
ZONDA									
Gesamtpopulation									
Benralizumab	73	53 (10)	64 / 36	16,3 [1,3; 53,0]	3,1 (2,8) [1; 15]	59,0 (17,9)	2,42 (1,21) [0; 5,17]	509 (320) [154; 2140] ^c	Asien: 5 (6,8) Osteuropa: 27 (37,0) restliches Europa: 22 (30,1) Nordamerika: 13 (17,8) Rest der Welt: 6 (8,2)
Placebo	75	50 (12)	64 / 36	10,5 [1,1; 54,5]	2,5 (1,8) [1; 10]	62,0 (16,5)	2,68 (0,95) [0,83; 5,00]	656 (589) [160; 4550] ^c	Asien: 3 (4,0) Osteuropa: 28 (37,3) restliches Europa: 23 (30,7) Nordamerika: 14 (18,7) Rest der Welt: 7 (9,3)
<p>a: Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn (definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder eine vorübergehende Erhöhung der stabilen Erhaltungsdosis von OCS erforderte, oder zu Hospitalisierung führte)</p> <p>b: Eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Studienpopulation beziehungsweise der vom pU herangezogenen Teilpopulation.</p> <p>c: Einschlusskriterium in der Studie ZONDA war Eosinophilenzahl ≥ 150 Zellen/μl; Anzahl (Prozent) Patientinnen und Patienten mit Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/μl (vom pU angesetztes Kriterium für die herangezogenen Teilpopulationen in den Studien CALIMA und SIROCCO): n = 61 (83,6 %) im Benralizumab-Arm und n = 64 (85,3 %) im Placeboarm.</p> <p>ACQ: Fragebogen zur Asthmakontrolle (Asthma Control Questionnaire); FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second); m: männlich; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Gesamt- und vom pU herangezogenen Teilpopulation; OCS: orale Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>									

Tabelle 13: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studienpopulationen

Asthma Erhaltungstherapie ^a	ZONDA		CALIMA		SIROCCO	
	Benra- lizumab N = 73	Placebo N = 75	Benra- lizumab N = 441	Placebo N = 440	Benra- lizumab N = 398	Placebo N = 407
LAMA^b bzw. Tiotropium^c, n (%)						
zu Studienbeginn						
LAMA	21 (28,8)	21 (28,0)	39 (8,8)	36 (8,2)	33 (8,3)	34 (8,4)
Tiotropium	18 (24,7 ^d)	19 (25,3 ^d)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
im Studienverlauf^e						
LAMA						
Dosis erhöht	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis verringert	0 (0)	2 (2,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis unverändert	21 (28,8)	19 (25,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
neu begonnen	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tiotropiumbromid	18 (24,7)	19 (25,3)	31 (7,0)	32 (7,3)	28 (7,0)	35 (8,6)
Tiotropium	0 (0)	2 (2,7)	6 (1,4)	6 (1,4)	7 (1,8)	3 (0,7)
in der Vorgeschichte^f						
Tiotropiumbromid	2 (2,7)	1 (1,3)	5 (1,1)	3 (0,7)	7 (1,8)	6 (1,5)
Tiotropium	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	2 (0,5)	0 (0)
Omalizumab^g, n (%)						
zu Studienbeginn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
im Studienverlauf	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
in der Vorgeschichte^h	9 (12,3)	8 (10,7)	12 (2,7)	14 (3,2)	28 (7,0)	31 (7,6)
OCS, n (%)						
zu Studienbeginn	73 (100)	75 (100)	44 (10,0)	41 (9,3)	71 (17,8)	68 (16,7)
im Studienverlauf^e						
Dosis erhöht	5 (6,8)	14 (18,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis verringert	58 (79,5)	40 (53,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis unverändert	10 (3,7)	21 (28,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
neu begonnen	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Erhaltungstherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studienpopulationen (Fortsetzung)

<p>a: Gemäß Modul 4 A wurden Medikationen als Erhaltungstherapie verstanden, wenn im Fallberichtsformular als Grund der Therapie „untersuchte Erkrankung“ angegeben war. Damit wird die Erhaltungstherapie von der ebenfalls im Fallberichtsformular angegebenen Therapie für die „Protokoll-definierte Exazerbation der untersuchten Erkrankung“ abgegrenzt.</p> <p>b: Angaben zu LAMA werden ergänzend dargestellt, da zu Tiotropium nicht alle Angaben vorlagen.</p> <p>c: Im Studienbericht wird zwischen Tiotropiumbromid und Tiotropium unterschieden. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten in beiden Kategorien gezählt wurde (Mehrfachnennung).</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: vor oder bei Randomisierung begonnen und nach Randomisierung fortgeführt, oder nach Randomisierung begonnen</p> <p>f: vor oder bei Randomisierung beendet</p> <p>g: Omalizumab war in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung sowie als Begleitbehandlung nicht erlaubt.</p> <p>h: Für Omalizumab finden sich 2 Angaben mit unterschiedlichen Fallzahlen im Studienbericht: „vor oder bei Randomisierung beendet“ und „Vorgeschichte“. In der Tabelle werden die Angaben zu „Vorgeschichte“ dargestellt, da sich hier höhere Fallzahlen zeigen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Medikation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>
--

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

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Thomas O. F. Wagner	ja	ja / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem 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 pharmazeutischen 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)?