

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tezepelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tezepelumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.</p> <p>d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind</p> <p>e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU bearbeitet die vom G-BA festgelegten 2 Fragestellungen jedoch nicht separat, sondern betrachtet jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten gemeinsam.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Es wurde keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Demgegenüber identifiziert der pU die RCTs NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION, für die er jeweils Teilpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab heranzieht. Zusätzlich legt der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo gegenüber Dupilumab vor. Dieser umfasst aufseiten der Intervention die Studien NAVIGATOR und PATHWAY und auf der Vergleichsseite die Studie QUEST.

Sowohl der direkte Vergleich als auch der adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegter direkter Vergleich

Der pU zieht die RCTs NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION für die Bewertung des Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe der Jugendlichen und Erwachsenen heran.

NAVIGATOR

Die Studie NAVIGATOR ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab (N = 529) mit Placebo (N = 532). Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Kontrollmedikation in den letzten 3 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

PATHWAY

Die Studie PATHWAY ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab in verschiedenen Dosierungen (280 mg alle 2 Wochen [N = 137], 210 mg alle 4 Wochen [N = 137], 70 mg alle 4 Wochen [N = 138]) mit Placebo (N = 138). Eingeschlossen

wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung oder 1 schwere Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) seit ≥ 6 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

DESTINATION

Die Studie DESTINATION ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie zum Vergleich von Tezepelumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Studie NAVIGATOR (N = 827) oder die Studie SOURCE (N = 124) abgeschlossen haben.

Vom pU betrachtete Teilpopulationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse mit der Biomarker_{low}-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY vor. In diese Teilpopulationen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß Fachinformationen aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus für eine Behandlung mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen. Für die separat dargestellte Studie DESTINATION betrachtet der pU ebenfalls die Biomarker_{low}-Population und schränkt diese darüber hinaus auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor die Studie NAVIGATOR abgeschlossen hatten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden.

In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. Die vor Studienbeginn angewandte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel einer Asthmakontrolle zu erreichen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen. In den jeweiligen Kontrollarmen war zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war in der Studie NAVIGATOR keine Therapieeskalation vorgesehen. In der Studie PATHWAY war eine Anpassung der Kontrollmedikation nach Rücksprache mit dem pU möglich, jedoch legt der pU keine Daten vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) im Studienverlauf initiiert wurde. Für die Patientinnen und Patienten der Extensionsstudie DESTINATION, in die Patientinnen und Patienten der Studie NAVIGATOR eingeschlossen wurden, käme eine

Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation entsprechend ebenfalls grundsätzlich infrage.

Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker_{low}-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ist nicht gegeben.

Vom pU vorgelegter indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab

Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkompator Placebo vor. Dieser Vergleich eignet sich ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufseiten der Intervention schließt der pU die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen. Auf der Vergleichsseite identifiziert der pU die Studien QUEST und DRI12544. Zur Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pU nur den indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.

QUEST

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen (300 mg alle 2 Wochen [N = 633], 200 mg alle 2 Wochen [N = 631]) mit Placebo (Placebo zu 300 mg [N = 321] oder Placebo zu 200 mg [N = 317]). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.

Möglichkeiten der Therapieeskalation nicht ausgeschöpft

Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma besteht erst dann eine Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern, wenn selbst unter 3-monatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird. Der pU gibt jedoch nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt ansieht und legt auch keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA dokumentieren. In der Studie QUEST führten 9 % (Dupilumab-Arm) bzw. 10 % (Vergleichsarm) ihre bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt standen LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. In der Studie QUEST wurden die gemäß Stufenschema vorgegebenen Möglichkeiten der Therapieeskalation für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (vor dem Einsatz von Dupilumab) somit nicht ausgeschöpft. Dies bedeutet, dass für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab nicht die

adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt.

Insgesamt ist eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung (Jugendliche und Erwachsene) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.

d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind

e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.