

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab

Vom 2. August 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Benralizumab (Fasenra®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4 Therapiekosten	16
3. Bürokratiekosten	22
4. Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Benralizumab ist der 15. Februar 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Benralizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Benralizumab (Fasenra®) gemäß Fachinformation

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist, ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide (OCS)^a oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^a oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{a,b} oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit Mepolizumab bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können

^a Orale Corticosteroide 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.

^b Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird regelhaft nach den Kriterien gemäß § 6, Abs. 3, 5. Kapitel Verfahrensordnung G-BA bestimmt.

Zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B. Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason und Ipratropiumbromid / Fenoterol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab

Zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab in den Stufen 4 und 5 entsprechend GINA-Leitlinie² abgebildet sind.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile.

Eine weitere Eskalationsmöglichkeit stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet

² Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2018.

werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten³. Demnach kann Omalizumab als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)". Omalizumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Corticosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Stand September 2016).

Als weitere Option der Therapie wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden. Darüber hinaus ist bei der Behandlung des Asthmas mit OCS darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Darüber hinaus empfiehlt die GINA-Leitlinie bei Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma eine Therapieeskalation mittels Anti-Interleukin-5-Behandlung. Für den Wirkstoff Mepolizumab aus dieser Wirkstoffgruppe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur bei einer speziellen Teilpopulation (Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Mepolizumab wird daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Patienten bestimmt, die nicht anderweitig eskaliert werden können.

Für den Wirkstoff Reslizumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur bei einer speziellen Teilpopulation (erwachsene Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Reslizumab stellt jedoch eine in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

³ Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Benralizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Benralizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist, zieht der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien heran.

Studien CALIMA und SIROCCO

In den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien CALIMA und SIROCCO wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in den Interventionsarmen mit Benralizumab und im Vergleichsarm mit Placebo behandelt. Die 3-armigen Studien untersuchten die Gabe von zwei unterschiedlichen Behandlungsintervallen mit Benralizumab (30 mg s.c. alle 4 Wochen oder 30 mg zunächst alle 4 Wochen und nach den ersten 3 Gaben alle 8 Wochen) gegenüber Placebo s.c.. Die Behandlungsdauer betrug 56 Wochen (Studie CALIMA) bzw. 48 Wochen (Studie SIROCCO). Beide Studien wurden an mehreren Studienzentren weltweit (inklusive Europa) im Zeitraum zwischen August / September 2013 und März / April 2016 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie, die bereits eine

bestehende Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA und ggf. weiteren erlaubten Erhaltungstherapien (z. B. OCS, Tiotropium, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Cromone, Theophyllin) erhielten, sofern die weiteren Erhaltungstherapien mindestens 30 Tage vor Studienbeginn angewendet worden waren. Darüber hinaus sollten die Patienten im Jahr vor der Studie mindestens 2 Exazerbationen gehabt haben und bei Studieneinschluss einen ACQ-6-Score⁴ von $\geq 1,5$ aufweisen. Das Vorliegen eines eosinophilen Asthma war in beiden Studien kein Einschlusskriterium. Die Eosinophilenzahl (≥ 300 Zellen/ μ l und < 300 Zellen/ μ l) war jedoch Stratifizierungsmerkmal.

Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer neben der Studienmedikation die vor Studieneinschluss begonnene Asthma-Erhaltungsmedikation (mittel- oder hochdosiertes ICS und LABA mit oder ohne weitere Medikation). Änderungen in der jeweiligen Erhaltungstherapie waren im Verlauf der Studie sowohl in der Run-In- als auch in der Behandlungsphase nicht erlaubt, es sei denn, der Prüfarzt sah dies als medizinisch notwendig an; die Änderung sollte nach Rücksprache mit dem pharmazeutischen Unternehmer erfolgen. Omalizumab und Mepolizumab waren in den Studien CALIMA und SIROCCO weder als Vor- und Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Asthma-Exazerbationen sollten gemäß dem jeweiligen klinischen Standard mit oralen (oder anderen systemischen) Corticosteroiden behandelt werden. Zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik standen als Notfallmedikation SABA (Salbutamol, Albuterol, Levalbuterol) zur Verfügung.

Gemäß der Zulassung von Benralizumab wurden für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur Daten von erwachsenen Patienten berücksichtigt, die bereits vor Studieneinschluss mit hochdosierten ICS plus LABA (und ggf. weiterer Erhaltungstherapien) und innerhalb der Studien im Interventionsarm mit einer Dosierung von 30 mg Benralizumab alle 8 Wochen (initial alle 4 Wochen) behandelt wurden.

Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ausschließlich die Teilpopulation der Studienpopulation dar, welche bereits zur Baseline hochdosiertes ICS plus LABA und als zusätzliche Erhaltungstherapie mindestens OCS oder LAMA (Tiotropium) oder beides erhalten haben. Dies entspricht etwa 10 – 14 % der zulassungsrelevanten Studienpopulationen. Dabei erhielten vor Studienbeginn 55,8 % der Patienten im Vergleichsarm der Studie CALIMA eine zusätzliche dauerhafte LAMA-Therapie (größtenteils Tiotropium) und 65,1 % erhielten bereits vor Studienbeginn eine zusätzliche dauerhafte OCS-Therapie. Im Vergleichsarm der Studie SIROCCO erhielten 40 % der Patienten vor Studienbeginn eine zusätzliche dauerhafte LAMA-Therapie (größtenteils Tiotropium) und 67,3 % erhielten bereits vor Studienbeginn eine zusätzliche dauerhafte OCS-Therapie.

Studie ZONDA

Die multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie ZONDA untersuchte Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche entweder 30 mg Benralizumab s.c. (alle 4 Wochen oder zunächst alle 4 Wochen und nach den ersten 3 Gaben alle 8 Wochen) oder Placebo s.c. (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA sowie OCS) während einer 28-wöchigen Behandlungsdauer erhielten. Es wurden erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma eingeschlossen, welche seit wenigstens 6 Monaten vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie (bestehend aus hochdosiertem ICS plus LABA) dauerhaft mit OCS⁵ behandelt wurden. Eingeschlossen wurden auch Patienten, die darüber hinaus noch weitere Erhaltungstherapien (z. B. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Tiotropium, Cromone, Theophyllin) erhalten haben. Omalizumab und Mepolizumab waren in der Studie ZONDA als Vor- und Begleitbehandlung nicht erlaubt. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen April 2014 und August 2016 durchgeführt. Änderungen in der jeweiligen

⁴ ACQ: Asthma Control Questionnaire, ein Score über 1,5 deutet auf eine unzureichende Asthmakontrolle hin.

⁵ Die tägliche OCS Dosis sollte äquivalent zu 7.5 bis 40 mg/Tag Prednison/Prednisolon betragen.

Erhaltungstherapie waren, abgesehen von der OCS-Gabe, im Verlauf der Studie (sowohl in der Run-In- als auch in der Behandlungsphase) nicht erlaubt, es sei denn, der Prüfarzt sah dies als medizinisch notwendig an; die Änderung sollte nach Rücksprache mit dem pharmazeutischen Unternehmer erfolgen. Asthma-Exazerbationen sollten gemäß dem jeweiligen klinischen Standard mit oralen (oder anderen systemischen) Corticosteroiden behandelt werden. Wie in den Studien CALIMA und SIROCCO standen den Patienten in der Studie ZONDA als Notfallmedikation SABA (Salbutamol, Albuterol, Levalbuterol) zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik zur Verfügung.

Vor Beginn der Randomisierung wurde die OCS-Therapie der eingeschlossenen Patienten in einer maximal 8-wöchigen „Run-in-Phase“ nach einem im Protokoll geplanten Schema⁶ stufenweise auf die niedrigste, noch effektive Dosierung reduziert. Nach Randomisierung schloss sich eine 4-wöchige Erhaltungsphase an, in der keine weiteren OCS-Dosisanpassungen vorgenommen wurden. In der darauffolgenden 20-wöchigen Reduktionsphase erfolgte eine weitere Reduktion der OCS-Dosierung nach einem vorgegebenen Titrationsschema, welches eine stufenweise (monatliche) Reduktion unter Berücksichtigung der vorab festgelegten Eignungskriterien für eine OCS-Dosisreduktion⁶ beinhaltete. Nach Gabe der letzten Studienmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 4 Wochen keine weitere Dosisanpassung.

Da die Patienten, die innerhalb der Studie ZONDA 30 mg Benralizumab alle 4 Wochen erhalten haben, nicht vom Anwendungsgebiet von Benralizumab umfasst sind, werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nur Daten für die zulassungsrelevante Studienpopulation dargestellt.

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

Da bei den Patienten der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO, sowie der Studie ZONDA trotz der zusätzlichen Erhaltungstherapie mit einem LAMA und/oder mit OCS ein unkontrolliertes Asthma vorlag, sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers handelt es sich bei den Patienten der Studie ZONDA, als auch bei der im Dossier dargestellten Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO, um Patienten, für die die relevanten Eskalationsoptionen bereits ausgeschöpft und nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich sind.

Eine Eskalationsoption mit Tiotropium ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und käme ggf. sowohl für die Patienten der Studie ZONDA, als auch für die berücksichtigte Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO infrage, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten. Tiotropium wurde zwar erst nach Studienbeginn der Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA für die Indikation Asthma zugelassen⁷, ist jedoch Bestandteil des aktuellen Versorgungsstandards und der aktuellen Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Aus den Angaben im Studienprotokoll der Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA geht nicht eindeutig hervor, dass eine Eskalation mit Tiotropium allen infrage kommenden Patienten angeboten wurde. Eine Eskalation der LAMA-Therapie im Studienverlauf (Dosiserhöhung oder Neubeginn) fand im Vergleichsarm bei keinem Patienten der berücksichtigten

⁶ Für eine Dosisreduktion kamen nur Patienten infrage, die vorab alle definierten Kriterien erfüllten (Grenzwerte für die gemessenen Pre-Bronchodilatator FEV₁- und morgendlichen PEV-Werte, den Anstieg beim nächtlichen Erwachen, dem Gebrauch von Notfallmedikation, sowie keine Erhöhung der OCS-Dosis); im anderen Fall wurde der Patient zurück auf die nächsthöhere, noch effektive OCS-Dosis gestuft.

⁷ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

Teilpopulation der Studie CALIMA und der Studie ZONDA, sowie nur bei zwei Patienten der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Stellungnahmeverfahren angeführt, dass Tiotropium regelhaft Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma angeboten werde, dass jedoch ein relevanter Teil dieser Patienten keine therapeutische Verbesserung erfahre und Tiotropium bei ausbleibender Wirkung und/oder auftretenden Nebenwirkungen wieder abgesetzt werde. Da Tiotropium vor Studienbeginn noch nicht für die Indikation Asthma zugelassen war, ist unsicher, ob ein Therapieversuch mit Tiotropium bei den infrage kommenden Patienten der Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA ggf. bereits vor Studieneinschluss durchgeführt wurde. Lediglich in der Studie ZONDA gibt es Angaben, dass ein Patient (1,3 %) im Vergleichsarm und zwei Patienten (2,7 %) im Interventionsarm eine Behandlung mit Tiotropium vor oder bei Randomisierung beendet haben.

Die Wirksamkeit von Tiotropium wurde in klinischen Studien jedoch bislang nur für Patienten belegt, die nicht dauerhaft mit OCS behandelt wurden. In der berücksichtigten Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO und der Studienpopulation der Studie ZONDA wurden aber alle für eine LAMA-Eskalation infrage kommenden Patienten bereits dauerhaft mit OCS therapiert.

Omalizumab war in den Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt, kam jedoch als Therapieoption für die betrachteten Patientenpopulationen infrage. Von den im Dossier dargestellten Studienpatienten waren in der Vorgeschichte im Vergleichsarm bereits 10,7 % (Studie ZONDA), 14 % (Studie CALIMA) bzw. 23,6 % (Studie SIROCCO) mit Omalizumab behandelt worden. Allein aufgrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten bei Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in den Studien Omalizumab-geeignete Patienten eingeschlossen waren. Auf Basis der Angabe zur Vorgeschichte, den Einschlusskriterien und den Informationen zum IgE-Titer in den Studien bleibt daher unklar, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieoption auch unter Berücksichtigung des Therapiehinweises⁸ infrage gekommen wäre.

Eine weitere, für die betrachtete Patientenpopulation der Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA infrage kommende Eskalationsoption der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Mepolizumab. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Mepolizumab jedoch nur bei einer speziellen Teilpopulation (erwachsene Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden), ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Daher wurde Mepolizumab nur für erwachsene Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.

Mepolizumab war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von CALIMA, SIROCCO und ZONDA noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar. Eine Therapieeskalation mit Mepolizumab konnte den Patienten der Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA entsprechend nicht angeboten werden. Darüber hinaus wurde die Eskalationsoption Mepolizumab erst nach Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens zu Benralizumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Deshalb verbleibt zwar eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation, da für eine Mehrheit der Patienten vermutlich Mepolizumab eine weitere Eskalationstherapie dargestellt hätte, jedoch führt allein das Fehlen von Mepolizumab in der vorliegenden Nutzenbewertung, nicht zu einer Nichtberücksichtigung der Studien.

⁸ Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Studien CALIMA und SIROCCO

Für die Eskalationsoptionen Tiotropium, Mepolizumab und Omalizumab verbleiben für die Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO Unsicherheiten hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen sowie der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation. Darüber hinaus stellt sich bei den Patienten, die zu Studienbeginn kein OCS als Erhaltungstherapie erhielten, die Frage, inwieweit eine Eskalation mit OCS entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. In der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO erhielten zu Studienbeginn 45 %, bzw. 17 % der Patienten im Benralizumab-Arm und 35 % bzw. 33 % im Vergleichsarm keine OCS-Erhaltungstherapie. Aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS-Therapie, sollte die OCS-Dosierung, insbesondere bei längerfristiger Gabe, so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder Äquivalent) angesetzt und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abgesetzt werden.

So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Eine Initiierung einer dauerhaften OCS-Therapie fand im Studienverlauf insgesamt bei drei Patienten im Vergleichsarm der beiden Studien CALIMA und SIROCCO statt.

Der G-BA geht davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden ist. Gleichwohl sollte gemäß GINA-Leitlinie für die Therapiestufe 5 und aus Sicht des G-BA die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich angeboten und damit ein entsprechender Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht werden. In den Studien CALIMA und SIROCCO war OCS jedoch nur als Fortführung der bereits bestehenden Vorbehandlung erlaubt. Gemäß den Studienprotokollen stand weder die Therapieoption einer Initiierung von OCS, mit dem Ziel einer Prävention von Exazerbationen für Patienten, die vor Studienbeginn noch kein OCS bekommen hatten und die für eine solche OCS-Gabe im Studienverlauf aber geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wären, noch die Optimierung einer bereits bestehenden OCS-Therapie zur Verfügung. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass OCS in niedriger Dosierung für bestimmte Patienten eine adäquate Therapieoption gewesen wäre.

Es ist jedoch nicht sichergestellt, dass die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosierung zumindest allen infrage kommenden Patienten in den Studien CALIMA und SIROCCO grundsätzlich angeboten wurde und damit ein entsprechender Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (als nachrangige Eskalationsoption und unter Abwägung der Nebenwirkungen) für die Patienten ermöglicht wurde.

Darüber hinaus war der Anteil der Patienten mit OCS-Erhaltungstherapie zu Baseline in der Studie SIROCCO im Benralizumab-Arm mit 83 % statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm mit 67 %. Somit lag in der Studie SIROCCO eine unterschiedliche Ausgangssituation bezüglich des Anteils an Patienten mit OCS-Erhaltungstherapie in den beiden Studienarmen vor. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Initiierung einer OCS-Erhaltungstherapie ggf. für weitere Patienten im Vergleichsarm für eine Verbesserung der Asthma-Symptomatik relevant und infrage gekommen wäre, kann eine systematische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Unabhängig davon handelt es sich bei der im Dossier berücksichtigten Teilpopulation nur um einen geringen Teil der zulassungsrelevanten Gesamtpopulation. Für die Gesamtpopulation liegen jedoch keine umfänglichen Daten zur Eskalation bzw. Anpassung der Erhaltungstherapien im Studienverlauf vor. Die Einschätzung, dass es sich bei der im Dossier dargestellten Teilpopulation um die Patientengruppe handelt, für die die relevanten

Eskalationsoptionen bereits weitestgehend ausgeschöpft sind, trifft der pharmazeutische Unternehmer allein auf Grundlage der bestehenden Erhaltungstherapie (hochdosiertes ICS und LABA und zusätzlich LAMA und/oder OCS), ohne eine darüber hinaus bestätigende ärztliche Einschätzung. Es ist daher nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patienten dieser Teilpopulation weitere Therapieanpassungen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Verbesserung der Asthma-Symptomatik notwendig gewesen wären.

Die im Dossier berücksichtigte Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO kann daher zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und bezüglich der Selektion der Patientengruppen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Studie ZONDA

Für die Eskalationsoptionen Tiotropium und Omalizumab verbleiben ebenfalls Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studie ZONDA auf die aktuelle Versorgungssituation und bzgl. einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen. Eine Notwendigkeit der weiteren Eskalation mit OCS bestand für die Patienten der Studie ZONDA jedoch nicht, da bereits alle Patienten vor Studienbeginn dauerhaft mit OCS behandelt wurden, wobei die Patienten im Vergleichsarm im Mittel eine tägliche OCS-Dosis von ca. 15 mg erhielten. Dieser Wert liegt deutlich über dem für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Grenzwert von 7,5 mg OCS pro Tag (Cushingschwelle), sodass eine weitere Dosiserhöhung der bestehenden OCS-Therapie nicht als zweckmäßige Eskalationsoption eingestuft wird. Im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt daher der Versuch einer patientenindividuellen Reduktion der OCS-Dosierung unter die Cushingschwelle ohne Verschlechterung der Asthma-Symptomatik eine relevante Therapieoptimierung dar. In der Studie ZONDA wurde eine stufenweise, monatliche Reduktion der OCS-Dosierung nach einem vorgegebenen Titrationsschema für alle infrage kommenden Patienten durchgeführt.

Die Reduktion der OCS-Dosis unter die Cushingschwelle führte im Vergleichsarm der Studie ZONDA nicht zu einer Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, sondern im Gegenteil zu mindestens einer numerischen Verbesserung (vor Studienbeginn betrug die durchschnittliche jährliche Anzahl der Exazerbationen 2,5 im Vergleich zu einer berechneten jährlichen Exazerbationsrate bei Studienende von 1,8). Daraus lässt sich auch ableiten, dass für die Verbesserung der Asthmasymptomatik bei den Patienten im Vergleichsarm der Studie ZONDA wahrscheinlich keine Notwendigkeit für eine über der bestehenden Erhaltungstherapie hinaus weitergehenden Therapieeskalation im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestand.

Zusammenfassend sieht der G-BA in der Studie ZONDA die zweckmäßige Vergleichstherapie als hinreichend adäquat umgesetzt an.

Im Folgenden werden daher zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind:

Die Daten der Studie ZONDA enthalten nur Daten von Patienten, die als weitestgehend austerapiert angesehen werden können. Es liegen daher keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens für Patientengruppe a) vor.

- b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind:

Die Daten der Studie ZONDA werden trotz der genannten verbleibenden Unsicherheiten für die Patientenpopulation b) berücksichtigt.

Ausmaß des Zusatznutzens (auf Basis der Studie ZONDA)

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie ZONDA anhand der patientenrelevanten Endpunkte Asthma-Exazerbationen, Asthmakontrolle, OCS-Reduktionen auf ≤ 5 mg/Tag und OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag erhoben.

Asthma-Exazerbationen:

Der Endpunkt Asthma-Exazerbationen wurde operationalisiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, welche zu einer Gabe von OCS (oder eine Dosis-Erhöhung einer bestehenden OCS-Therapie) über mindestens 3 Tage, den Besuch einer Notaufnahme, die eine Behandlung mit OCS erfordert, oder Hospitalisierung auf Grund von Asthma führte. Es wurde zum einen die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen und zum anderen die mittlere Rate der Exazerbationen im Studienverlauf ermittelt. Für beide Auswertungen ergibt sich im Rahmen der OCS-Reduktionsstudie ZONDA ein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab gegenüber der Kontrollgruppe.

Asthmakontrolle:

Die Asthmakontrolle wurde mittels des standardisierten Fragebogen „Asthma Control Questionnaire“ (ACQ) erhoben. Dieser beinhaltet 7 Fragen und einen Summenscore, der zwischen 0 (= keine Symptome) und 6 (= keine Asthmakontrolle) liegt. Der Cut-Off-Wert dafür, dass ein Patient nicht gut kontrolliert ist, liegt bei ≥ 1 . In den reduzierten Versionen ACQ-6 und ACQ-5 ist die Frage bzgl. des FEV1-Wertes bzw. beim ACQ-5 zusätzlich die Frage nach der Nutzung von Notfallmedikation nicht enthalten. Die Ergebnisse zur Asthmakontrolle wurden mittels Responderanalyse ausgewertet, wobei als Responder Patienten gewertet wurden, die ein gut kontrolliertes Asthma (Responderschwelle ACQ-5/6 $\leq 0,75$) aufwiesen.

Für den Endpunkt Asthmakontrolle gemessen mit dem ACQ-6 und ACQ-5 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab gegenüber der Kontrollgruppe.

Da das Ziel der Studie ZONDA eine Dosisreduktion der oralen Corticosteroide war und die Asthma-Symptomatik für die Steuerung der OCS-Dosisreduktion herangezogen wurde, können die Ergebnisse zu den Endpunkten Asthma-Exazerbationen und Asthmakontrolle nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

OCS-Reduktionen auf ≤ 5 mg/Tag und OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag:

Für die Endpunkte „OCS-Reduktionen auf ≤ 5 mg/Tag“ (RR 1,77 [95%-KI: 1,22; 2,57]; $p=0,003$) und „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ (RR 2,83 [95%-KI: 1,34; 5,94]; $p=0,006$)

zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Benralizumab gegenüber der Kontrollgruppe. Die Reduktion der Dosierung der oralen Glukocorticoide in der Therapie des schweren, refraktären Asthmas ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von oralen Glukocorticoiden, insbesondere in höheren Dosierungen über längere Zeiträume, kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird die Reduktion der Dosierung der Glukocorticoide unter die sogenannte Cushingschwelle beim schwerem refraktärem eosinophilem Asthma als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukocorticoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen. Der Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag bzw. 0 mg/Tag“ wird daher als valider Surrogatendpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Auch wenn die Morbiditätsendpunkte Asthma-Exazerbationen und Asthmakontrolle nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden können, stützt deren Ergebnis den Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag bzw. 0 mg/Tag“, da es im Benralizumab-Arm trotz OCS-Reduktion nicht zu einem vermehrten Auftreten von Exazerbationen gekommen ist. Vielmehr konnte auch unter OCS-Reduktion eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte Exazerbationsrate, welche mit einer verbesserten Asthmakontrolle korreliert, nachgewiesen werden.

Es werden jedoch die verbleibenden Unsicherheiten bei der Ausschöpfung aller therapeutischen Eskalationsoptionen in der Kontrollgruppe der Studie ZONDA berücksichtigt, da diese direkten Einfluss auf die Möglichkeit einer OCS-Reduktion bei gleichzeitiger mindestens gleichbleibender Asthmakontrolle haben können. Hierbei wird insbesondere auf die neue Eskalationsoption Mepolizumab verwiesen, für welche bereits ein Zusatznutzen für die Reduktion von OCS ausgesprochen wurde. Da Mepolizumab im Vergleichsarm nicht eingesetzt werden konnte, verbleibt eine Unsicherheit im Sinne einer Abschwächung des Ergebnisses zum Endpunkt „OCS-Reduktionen auf ≤ 5 mg/Tag und OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“. Aus diesen Überlegungen heraus ergibt sich aus dem Vorteil von Benralizumab in der Kategorie „Morbidität“ ein geringer Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des standardisierten und validierten Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ(S)+12 für Patienten ab 12 Jahre erhoben, welcher 32 Fragen zu vier Domänen beinhaltet: Symptome, Einschränkung der Aktivität, emotionale Funktion und Umweltreize. Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr starke Beeinträchtigung bis 7 = keine Beeinträchtigung). Die Ergebnisse zum AQLQ(S)+12 wurden mittels Responderanalyse ausgewertet. Obschon die Validität einer Responder Schwelle von 0,5 Punkten mit Unsicherheiten verbunden ist, wird die Responderanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Responder Schwelle im Anwendungsgebiet standardmäßig genutzt wird und in den Studienprotokollen präspezifiziert war.

Für den Endpunkt Lebensqualität gemessen mit dem AQLQ(S)+12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab gegenüber der Kontrollgruppe.

Ein Zusatznutzen für die Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen werden die unerwünschten Ereignisse (UE) und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), sowie die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) berücksichtigt, obschon bei der Auswertung der UEs die Asthmasymptomatik nicht vorab im Sinne eines „Disease-related event“ ausgeschlossen wurde. Da der kausale Zusammenhang mit der untersuchten medikamentösen Therapie von Seiten des G-BA bei Nebenwirkungen nicht bewertet wird, ist jedoch davon auszugehen, dass bei der regelhaften Erfassung aller UEs in beiden Behandlungsarmen auch Ereignisse erfasst werden, die die Symptome der jeweiligen Erkrankung darstellen könnten.

In der Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab gegenüber der Kontrollgruppe.

Ein Zusatznutzen bei der Vermeidung von Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Patientenpopulation der Studie ZONDA sieht der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie als hinreichend adäquat umgesetzt an. Aufgrund der Vorgaben im Studienprotokoll bestand nicht die vollumfängliche Möglichkeit, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation einzuleiten, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass verbleibende Therapiemöglichkeiten mit Tiotropium bzw. ggf. auch mit Omalizumab und Mepolizumab nötig gewesen wären, um eine adäquate Behandlung der berücksichtigten Patientenpopulation zu ermöglichen.

Das Ziel der Studie ZONDA war die Möglichkeit einer OCS-Dosisreduktion nach einem zeitlich vorgegebenen Schema. Da für die Entscheidung einer OCS-Dosisreduktion die Asthma-Symptomatik herangezogen wurden, können die Ergebnisse der Studie für die Endpunkte Asthma-Exazerbationen und Asthmakontrolle nicht für eine Aussage bzgl. des Therapieeffektes herangezogen werden. Da der Endpunkt Asthma-Exazerbationen unter anderem auch über die OCS-Gabe definiert wurde, bestehen weitere Unsicherheiten, ob z. B. eine Verschlechterung der Asthma-Symptomatik und als Folge eine Anpassung der OCS-Gabe, automatisch einer Exazerbation gleichzusetzen ist. Aus diesem Grund bestehen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierungen der Endpunkte OCS-Reduktion und Asthma-Exazerbationen, sodass der Therapieeffekt von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sicher interpretierbar ist.

Die genannten verbleibenden Unsicherheiten führen zu Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Studie ZONDA. Die Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

Fazit:

Zusammenfassend lagen für die Nutzenbewertung von Benralizumab Daten der Studie ZONDA, einer OCS-Reduktions-Studie und Daten einer auf Basis ihrer Erhaltungstherapie selektierten Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO vor. Bei der Studie ZONDA stellt der Versuch einer patientenindividuellen Reduktion der OCS-Dosierung unter die Cushingschwelle ohne Verschlechterung der Asthma-Symptomatik trotz verbleibender Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine relevante Therapieoptimierung dar. Aus den Studien CALIMA und SIROCCO präsentiert der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation, die entweder OCS oder Tiotropium oder beides erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass es sich hierbei um die Patienten handelt, für die die relevanten Therapieoptionen weitestgehend ausgeschöpft sind. Daten zu Patienten, für die die Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind, werden im Dossier nicht dargestellt. Auf Basis der vorgelegten Daten werden zwei Patientengruppen für die Ableitung eines Zusatznutzens unterschieden: Patientengruppe a) „Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind“ und der Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind“. Bei der Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO kann auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei der ausgewählten Teilpopulation um die tatsächlich relevanten Patienten der Patientengruppe b) handelt. Aufgrund hoher

Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Selektion der Patientengruppen können die Studien CALIMA und SIROCCO nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Aus der Studie ZONDA ergeben sich Vorteile von Benralizumab hinsichtlich einer statistisch signifikanten Verbesserung durch Benralizumab im Vergleich zum Kontrollarm für den Endpunkt „OCS-Reduktionen auf ≤ 5 mg/Tag bzw. auf 0 mg/Tag“. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Asthma-Kontrolle und Asthma-Exazerbationen können nicht berücksichtigt werden, da die Symptomatik der Patienten für die Reduktion der OCS herangezogen wurde. Für die Endpunkte Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen konnte kein Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab gezeigt werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse werden jedoch die verbleibenden Unsicherheiten bei der Ausschöpfung aller therapeutischen Eskalationsoptionen in der Kontrollgruppe der Studie ZONDA berücksichtigt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie ZONDA für die Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind“ keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Zahlen plausibel, dennoch ist insbesondere die Herleitung des Anteils der Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma und des Anteils der Patienten mit eosinophilem Asthma ausgehend von der Gesamtanzahl an Asthmapatienten in Deutschland mit Unsicherheiten behaftet.

Die hergeleiteten Patientenzahlen weichen darüber hinaus von denen im Beschluss von Mepolizumab vom 21. Juli 2016 und denen im Beschluss von Reslizumab vom 6. Juli 2017 ab. Diese Diskrepanz kann nicht abschließend geklärt werden, es wird jedoch vermutet, dass diese Diskrepanz auf die Herleitung der Zahlen anhand von unterschiedlichen Quellen, einer unterschiedlichen Operationalisierung der Berechnung des Anteils an Patienten mit unkontrolliertem Asthma und des Anteils an Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten, sowie auf die etwas unterschiedliche Definition der Zielpopulationen zurückzuführen ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fasentra® (Wirkstoff: Benralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2018).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder ggf. kürzer ist.

Laut Fachinformation wird Benralizumab in einer Dosis von 30 mg als subkutane Injektion verabreicht, davon die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend in einem Abstand von 8 Wochen. Dargestellt sind nur die Kosten für die langfristige Gabe von 30 mg Benralizumab alle 8 Wochen.

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika sowie ICS + LABA Fixkombinationen beispielhaft der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie² bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung ($\leq 7,5$ mg/Tag Prednison oder äquivalent), wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.

Die Gabe von Omalizumab erfolgt gemäß Fachinformation als subkutane Injektion alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg).

Mepolizumab wird laut Fachinformation in einer Dosis von 100 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen verabreicht.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	1x alle 8 Wochen	kontinuierlich	1	6,5
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ⁹ 1x täglich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ⁹ 1x täglich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	Kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	Kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365

⁹ Entsprechend einer Wirkstärke von 5 mg und einer niedrigen Erhaltungsdosis (laut Fachinformation) von 5 – 15 mg täglich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ⁹ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ⁹ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ¹⁰	1 Injektion alle 2 oder 4 Wochen	13 - 26	1	13 - 26
<i>Anti-IL-5-Antikörper</i>				
Mepolizumab	1 Injektion alle 4 Wochen	kontinuierlich	1	13

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die inhalativen Corticosteroide wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt. Für den Wirkstoff Budesonid entspricht dies einer Erhaltungsdosis von 800 µg (2x täglich 400 µg) täglich. Die ggf. mögliche Maximaldosis von 1600 µg Budesonid als kurzzeitige Gabe fließt nicht in die Kosten ein.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird bei Asthma bronchiale eine tägliche Erhaltungsdosis von 24 µg bis zu 48 µg empfohlen. Der Verbrauch wird aus diesem Grund als Spanne angegeben.

Für die Fixkombination Fluticason/Vilanterol wird in der Fachinformation entweder eine Erhaltungsdosis von 92/22 µg pro Tag, und insofern das Asthma mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden kann, die höhere Dosis von 184/22 µg empfohlen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die höhere Dosis indiziert ist.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 75 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen.

¹⁰ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹¹ (Einzeldosen ¹²)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	30 mg	1	30 mg	6,5
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	300	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	300	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730

¹¹ Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung.

¹² Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe (Druckgasinhalator), Fertigspritzen bzw. Infusionslösungen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹¹ (Einzeldosen ¹²)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ¹⁰	75 mg 150 mg	1 10	75 mg 600 mg	13 104
<i>Anti-IL-5-Antikörper</i>				
Mepolizumab	100 mg	3	100 mg	13

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Beta-2-Sympathomimetika, inhalative Corticosteroide, ICS + LABA Fixkombinationen und oralen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Benralizumab	3.443,31 €	3.248,16 € [1,77 € ¹³ ; 193,38 € ¹⁴]
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide¹⁵ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	63,53 €	57,6 € [1,77 € ¹³ ; 4,16 € ¹⁴]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika¹⁵ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹³ ; 5,75 € ¹⁴]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen¹⁶ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/Vilanterol (184/22 µg)	137,09 €	125,35 € [1,77 € ¹³ ; 9,97 € ¹⁴]
<i>Orale Corticosteroide¹⁷ (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹³ ; 0,43 € ¹⁴]

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁵ Festbetrag Stufe II.

¹⁶ Festbetrag Stufe III.

¹⁷ Festbetrag Stufe I.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹³ ; 0,33 € ¹⁴]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹³ ; 9,15 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide¹⁵ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	63,53 €	57,6 € [1,77 € ¹³ ; 4,16 € ¹⁴]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika¹⁵ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹³ ; 5,75 € ¹⁴]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen¹⁶ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/Vilanterol (184/22 µg)	137,09 €	125,35 € [1,77 € ¹³ ; 9,97 € ¹⁴]
<i>Orale Corticosteroide¹⁷ (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹³ ; 0,43 € ¹⁴]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹³ ; 0,33 € ¹⁴]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹³ ; 9,15 € ¹⁴]
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>		
Omalizumab ¹⁰	268,21 € (75 mg, 1 FS ¹⁸)	252,20 € [1,77 € ¹³ ; 14,24 € ¹⁴]
	4926,09 € (150 mg, 10 FS ¹⁸)	4.646,26 € [1,77 € ¹³ ; 278,06 € ¹⁴]
<i>Anti-IL-5-Antikörper</i>		
Mepolizumab	4171,3 €	3.934,58 € [1,77 € ¹³ ; 234,95 ¹⁴ €]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

¹⁸ Fertigspritzen.

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. August 2012, eingegangen am 20. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Oktober 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Oktober 2012 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt

Am 14. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Benralizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Februar 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Benralizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt.

Mit Schreiben vom 26. Juni 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Juli 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken