

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Schweres refraktäres eosinophiles Asthma

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 21.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	27
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	27
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	97
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tagesdosen inhalativer Kortikosteroide (mcg) für Asthma-Patienten nach S2k (³ Buhl, et al., 2017)	14
Tabelle 3-2: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115575 (SIRIUS)	18
Tabelle 3-3: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115588 (MENSA)	19
Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 200862 (MUSCA).....	20
Tabelle 3-5: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung - Studie 200363.....	21
Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115661 (COSMOS).....	22
Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 201312.....	23
Tabelle 3-8: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 204471 (OSMO)	25
Tabelle 3-9: Charakteristische Merkmale von schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) und Erwachsenen (ab 18 Jahren) (nach ¹⁷ Phipatanakul, et al., 2017)	34
Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale innerhalb des Entwicklungsprogramms für Mepolizumab (¹⁸ GSK, 2017)	36
Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz von Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	51
Tabelle 3-12: Zunahme der Zielpopulation pro Jahr.....	53
Tabelle 3-13: Geschätzte Änderung der Zielpopulation in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2023	54
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	92
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	95
Tabelle 3-24: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Asthma-Stufenschema für Kinder und Jugendliche nach S2k-Leitlinie (³ Buhl, et al., 2017)	13
Abbildung 2: Stufenweiser Ansatz zur Symptomkontrolle und Minimierung zukünftiger Risiken (Eigene Darstellung nach ⁴ GINA, 2018)	38
Abbildung 3: Asthma-Stufentherapie für Kinder und Jugendliche (³ Buhl, et al., 2017)	41
Abbildung 4: Dosierung von Xolair (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 bzw. 4 Wochen. (Eigene Darstellung nach ¹⁹ Novartis, 2018 und ; ²⁰ Novartis, 2018).....	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
BDP	Beclometasondipropionat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BUD	Budesonid
C	Celsius
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
COSMOS	A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in the MEA115588 or MEA115575 Trials (COSMOS Study)
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CYP450	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DPI	Dry Powder Inhaler
DREAM	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma (DREAM)
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FENO	Exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion
FEV1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FP	Fluticasonpropionat
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
HFA	Hydrofluoroalkane
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICS	Inhalative Kortikosteroide
I.E.	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
i.m.	Intramuskulär
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention to treat
ITT-EVI-E	Intention to treat-Evidenz-Erwachsene
ITT-EVI-J	Intention to treat-Evidenz-Jugendliche
ITT-EVI-K	Intention to treat-Evidenz-Kinder
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	Long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
mcg	Mikrogramm
mcl	Mikroliter
MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
mg	Milligramm
MHRA	The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
ml	Milliliter

MUSCA	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NA	Notfallambulanz
NHS	National Health Service
NIH	National Institute for Health
NIHR	National Institute for Health Research
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NZ	Nicht zutreffend
OCS	Orale Kortikosteroide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSMO	A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study)
PD	Pharmakodynamik
PDE4	Phosphodiesterase 4
PIP	Pediatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
ppb	Teile pro Milliarde (10 ⁻⁹)
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SABA	Short-acting beta-2-agonist (Kurzwirksamer Beta-2-Agonist)
SARP	Severe Asthma Research Program
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie

	MEA115575
SmPC	Summary of Product Characteristics
SREA	Schweres refraktäres eosinophiles Asthma
St.	Stück
U-BIOPRED	Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes - research project
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
U/min	Umdrehungen pro Minute
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren lautet gemäß G-BA:

„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der mitteldosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^a oder
- ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{a,b}

^a Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 16. November 2017 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-171). In dem Gespräch wurde durch den G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift zum o.g. Beratungsgespräch entnommen werden (¹G-BA, 2017).

Die Nutzenbewertung von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma basiert auf der Übertragung von Evidenz.

Um die ZVT bestmöglich abzubilden und eine optimale Vergleichbarkeit der Evidenz zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen zu ermöglichen, wurde die Studienpopulationen so eingegrenzt, dass die Kriterien der definierten ZVT für Kinder und Jugendliche sowohl bei der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen, als auch bei der zum Vergleich dargestellten Population der Erwachsenen, die die Grundlage für die Übertragung der Evidenz darstellt, erfüllt wurde.

Zudem wurde eine Eingrenzung der Studienpopulationen auf die zugelassenen Dosierungen von Mepolizumab durchgeführt (²EC, 2018):

Ausschluss der Patienten, die nicht durch das Anwendungsgebiet von Mepolizumab abgedeckt sind:

- a. *Ausschluss von Patienten im Alter ≥ 12 Jahre, die kein Mepolizumab 100 mg s.c. erhalten haben*
- b. *Ausschluss von Patienten im Alter < 12 Jahre, die kein Mepolizumab 40 mg s.c. erhalten haben*

Des Weiteren wurden die in der ZVT genannten Kriterien wie unten dargestellt, unter Beachtung der Zulassungen der Arzneimittel der ZVT, berücksichtigt.

1. „Mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide“:

In den randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studien (MENZA, SIRIUS und MUSCA) sowie in der OSMO Studie, waren Erwachsene sowie Jugendliche bereits vor Studienbeginn patientenindividuell auf hochdosierte ICS eingestellt.

So lautete das Einschlusskriterium für die erwachsenen Patienten: *„ICS dose must be ≥ 880 mcg/day fluticasone propionate (FP) (exactuator) or equivalent daily“*. Das Einschlusskriterium für Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren lautete: *„ICS dose must be ≥ 440 mcg/day FP (ex-actuator) or equivalent daily“*. Somit nahmen laut der ICS-Äquivalenzdosen aus den S2k-Leitlinien ausschließlich Jugendliche und Erwachsene unter einer Therapie mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide an den Studien teil (³Buhl, et al., 2017).

In Studie 200363, in der nur Kinder im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren eingeschlossen wurden, wiesen alle Patienten bei Einschluss eine gut dokumentierte, mindestens 12-monatige Anwendung von ICS mit einer Dosis von > 200 mcg/Tag FP oder Äquivalent auf. Insgesamt waren bei Studieneinschluss 77% der Kinder auf hohen Dosen und 23% der Kinder auf mittleren Dosen inhalativer Kortikosteroide (³Buhl, et al., 2017;⁴GSK, 2018, Tabelle 1.24).

In den aktuellen Therapieempfehlungen der S2k-Leitlinie wird für Erwachsene in Stufe 4 u.a. eine regelmäßige Langzeittherapie mit einer fixen Kombination einer mittleren oder hohen ICS-Dosis mit einem LABA empfohlen. Hingegen ist für Kinder und Jugendliche in Stufe 4 bei unzureichender Therapiekontrolle unter einer mittleren ICS-Dosis eine Kombination aus einer mittleren ICS-Dosis und LABA am häufigsten wirksam (³Buhl, et al., 2017;⁵Murray, et al., 2017).

Folgende Abbildung stellt das Asthma-Stufenschema für Kinder und Jugendliche gemäß der aktuellen Empfehlung der S2k-Leitlinie dar.

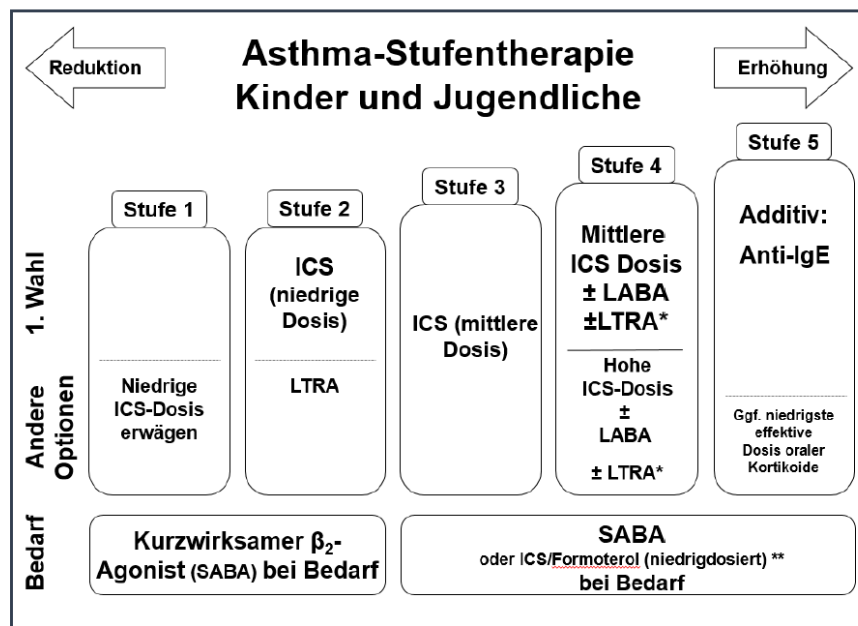


Abbildung 1: Asthma-Stufenschema für Kinder und Jugendliche nach S2k-Leitlinie (³Buhl, et al., 2017)

Folgende Tabelle stellt die täglichen Äquivalenzdosen für ICS gemäß der aktuellen Empfehlung der S2k-Leitlinie dar.

Tabelle 3-1: Tagesdosen inhalativer Kortikosteroide (mcg) für Asthma-Patienten nach S2k (³Buhl, et al., 2017)

Wirkstoff	Niedrige Dosis		Mittlere Dosis		Hohe Dosis	
	Erwachsene	Kinder & Jugendliche	Erwachsene	Kinder & Jugendliche	Erwachsene	Kinder & Jugendliche
Beclometason*	200 - 500	100 - 200	500 - 1000	200 - 400	> 1000	> 400
Beclometason**	100 - 200	50 - 100	200 - 400	100 - 200	> 400	> 200
Budesonid, DPI	200 - 400	100 - 200	400 - 800	200 - 400	> 800	> 400
Ciclesonid, HFA***	80	80	160 - 320	80 - 160	> 320	> 160
Fluticason propionat, DPI & HFA	100 - 250	50 - 200	250 - 500	200 - 400	> 500	> 400
Fluticason furoat, DPI***	100	100	-	-	200	200
Mometason***	110 - 220	110	220 - 440	220 - 440	> 440	440

HFA=Treibgas Hydrofluoralkane; DPI=Trockenpulverinhalator; *Standard-Partikel-spektrum; **Produkte mit extrafeinen Partikelspektrum; *** Keine Zulassung für Kinder < 12 Jahre.

Unter Berücksichtigung des Asthma-Stufenschemas der S2k-Leitlinie für Kinder und Jugendliche in Stufe 4 (Abbildung 1) und mit Erfüllung der o.g. Einschlusskriterien für die klinischen Studien zu Mepolizumab haben alle Patienten der Altersgruppe ≥ 12 und < 18 Jahre der im Dossier dargestellten Studien bereits eine laut S2k-Leitlinie hohe Dosis inhalativer Kortikosteroide erhalten.

Mit der Erfüllung der oben genannten Einschlusskriterien war die Möglichkeit einer Dosisescalation von einem mittel- auf ein hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid für alle Patienten bereits ausgeschöpft. Eine weitere Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids zur Therapieescalation, wenn dieses bereits hochdosiert in Kombination mit LABA verabreicht wurde, wird laut der S2k-Empfehlung als nicht sinnvoll erachtet (³Buhl, et al., 2017). Die Beziehung zwischen ICS-Dosis und -Wirkung auf die meisten Parameter der Asthma-Kontrolle ist relativ flach. Verschiedene Studien zeigen, dass hochdosierte ICS/LABA-Kombinationen einen meist nur geringen zusätzlichen Therapie-Effekt, bei einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, haben. Mit steigenden ICS-Dosen nimmt die zusätzliche antiasthmatische Wirkung ab und das Risiko von Nebenwirkungen, wie z.B. adrenerge Suppression, Abnahme der Knochendichte und Katarakt, zu. Diese potentiellen Risiken sollten auf jeden Fall für Kinder vermieden werden (⁶Busse, et al., 1998;⁷Powell, et al., 2003;⁸Szefer, et al., 2002;⁹Lipworth, 1999).

Zudem zeigte sich, dass sehr hohe ICS-Dosen bei Jugendlichen in der Versorgung eher zurückhaltend eingesetzt werden. So wurde das Einschlusskriterium einer ICS-Dosis von ≥ 1000 mcg Fluticasonpropionat (und Äquivalent) im Rahmen der Studie MEA112997 (DREAM) als zu hoch für diese Altersgruppe gesehen und führte daher zu Problemen bei der

Rekrutierung von Jugendlichen für diese Studie. Aus diesem Grund wurde das Einschlusskriterien einer ICS-Dosis auf Fluticasonpropionat ≥ 440 mcg (und Äquivalent) für die Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren herabgesetzt, um Jugendliche überhaupt für Mepolizumab Studien rekrutieren zu können. Dies entspricht laut S2k-Leitlinie einer hohen Dosis inhalativer Kortikosteroide.

Das Asthma-Stufenschema der S2k-Leitlinie empfiehlt als erste Wahl für Kinder und Jugendliche in Stufe 4 eine mittlere Dosis inhalativer Kortikosteroide mit einem zusätzlichen Controller. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der klinischen Studie 200363 wurden die Kinder im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren mit einer Dosis von > 200 mcg/Tag FP oder Äquivalent therapiert, was laut S2k-Leitlinie einer mittleren Dosis inhalativer Kortikosteroide entspricht (Tabelle 3-1). Die von den Leitlinien geforderte und präferenzierte Therapie wurde damit in der Studie umgesetzt (³Buhl, et al., 2017).

2. „Langwirksame Bronchodilatoren (LABA)“

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien haben nahezu alle Patienten langwirksame Bronchodilatoren erhalten. Der Anteil der Patienten, die keine langwirksamen Bronchodilatoren erhalten haben, war bei den randomisiert-kontrollierten Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) nicht größer als 2% (¹⁰GSK, 2016; ¹¹GSK, 2014; ¹²GSK, 2014).

3. Tiotropium

In den im Dossier dargestellten Studien war die Fortführung der vor Studienbeginn bestehenden Asthma-Erhaltungstherapie erlaubt. Es lagen somit keine Einschränkungen bezüglich spezifischer Medikationen, wie Tiotropium, vor.

Zum Zeitpunkt des oben genannten Beratungsgesprächs sowie zum Zeitpunkt der Studieninitiierung war Tiotropium nicht für Kinder und Jugendliche im Anwendungsgebiet Asthma zugelassen. Nach Abschluss des dezentralen Variationsverfahrens auf europäischer Ebene wurde im Mai 2018 eine Indikationserweiterung für Spiriva (Tiotropium) Respimat für Kinder ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben, durch das BfArM bestätigt (¹³BI, 2018). Daher wurden Patienten, die zusätzlich Tiotropium als Begleitmedikation erhalten haben, in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen berücksichtigt.

4. „Ggf. orale Kortikosteroide (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“

Der Einsatz oraler Kortikosteroide bei der Behandlung von Asthma erfolgt anhand klarer Empfehlungen. Die Festlegung der Höhe der Dosierung ist dabei von der Art und der

Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf orale Kortikosteroide abhängig. Initial werden dabei im Allgemeinen relativ hohe Wirkstoffdosen verwendet, die bei akuten, schweren Verlaufsformen wie z.B. einer Asthma-Exazerbation deutlich höher sein müssen als bei der Behandlung chronischer Erkrankungen. In Abhängigkeit des Ansprechverhaltens und der klinischen Symptomatik des jeweiligen Patienten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg Prednison täglich oder äquivalent) reduziert werden (¹⁴GINA, 2018; ¹⁵Merck, 2017).

Nach Eintritt eines klinisch zufriedenstellenden Behandlungsergebnisses wird mit der Dosisreduktion begonnen. Basierend auf der klinischen Situation entscheidet der behandelnde Arzt über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer, als erforderlich erachteten, Erhaltungsdosis.

Die Notwendigkeit der patientenindividuellen Titration auf eine möglichst niedrige, wirksame Dosis und einen möglichst nur kurzzeitigen Einsatz ist durch die, zum Teil schwerwiegenden, Nebenwirkungen von oralen Kortikosteroiden (z.B. Osteoporose) vor allem in der dauerhaften als auch intermittierenden Langzeitbehandlung begründet (¹⁴GINA, 2018; ¹⁶Liu, et al., 2013; ¹⁷Manson, et al., 2009; ¹⁸Walsh, et al., 2001; ¹⁹Lefebvre, et al., 2015). Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine längerfristige Gabe von OCS gravierend auf den Gesundheitszustand auswirken. Ein Anteil von ca. 9,9% bis 19,8% der pädiatrischen Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, wird schätzungsweise dauerhaft mit OCS behandelt (²⁰Fleming, et al., 2015; ²¹Phipatanakul, et al., 2017). Die Anwendung von OCS bei pädiatrischen Patienten umfasst viele der Nebenwirkungen, die auch bei Erwachsenen auftreten (z.B. erhöhtes Frakturrisiko, Hyperglykämie, Erbrechen, Verhaltens- und Schlafstörungen, und in Ausnahmefällen auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen) (²²Aljebab, et al., 2016). Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung des Wachstums bei Kindern und Jugendlichen kommen, da das Wachstum und die körperliche Entwicklung in dieser Altersgruppe noch nicht abgeschlossen sind (¹⁷Manson, et al., 2009; ²³Kamada, et al., 1995). Ferner konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von OCS über mehrere Jahre bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma zu einer dosis-abhängigen Reduktion des Knochenmineral-Wachstums und damit zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose führt (²⁴Kelly, et al., 2008; ²⁵Tse, et al., 2012).

Dementsprechend wird eine Milderung der Symptomatik bei gleichzeitiger Minimierung der zahlreichen durch OCS bedingten Nebenwirkungen angestrebt, welche bei dauerhafter und auch bei wiederholter Anwendung schwer und zum Teil nicht tolerierbar sein können. Der Einsatz oraler Steroide folgt damit dem Grundsatz „so viel und so lange wie nötig und so wenig und kurz wie möglich“. In der ärztlichen Praxis wird dieses Vorgehen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in der Regel konsequent umgesetzt, so dass grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass Patienten auf die niedrigst-wirksame Dosis eingestellt sind. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahre.

In allen im Dossier dargestellten Studien waren orale Kortikosteroide als zusätzliche Therapieoption zur akuten Behandlung von Asthma-Exazerbationen bzw. als Fortführung

einer Dauertherapie erlaubt. In der SIRIUS-Studie war die dauerhafte Verwendung von OCS ein Einschlusskriterium.

5. „Patientenindividuelle Therapieeskalation“

Der G-BA führt in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 16. November 2017 aus: *„Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie“* (¹G-BA, 2017).

Darüber hinaus konkretisiert der G-BA in seiner Niederschrift der Beratungsanforderung für Nucala bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (2014-B-121) (²⁶G-BA, 2015) vom 26.02.2015, dass für Patienten, die bereits LABA und ICS hochdosiert erhalten haben und für die OCS und Omalizumab nicht geeignet sind, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weitere Therapieeskalation möglich ist. Wie oben bereits dargestellt, wird eine weitere Erhöhung der Dosis des ICS, wenn dieses bereits hochdosiert in Kombination mit LABA verabreicht wurde, vom G-BA als Therapieeskalation folglich nicht gefordert. Dies entspricht auch der Empfehlung der GINA, wonach ebendiese weitere Erhöhung der beschriebenen Hochdosen von ICS als nicht sinnvoll erachtet wird, da diese üblicherweise nicht zu einem zusätzlichen Vorteil für die Patienten führt, jedoch mit einem erhöhten Risiko an steroidbedingten Nebenwirkungen assoziiert ist (Evidenzgrad A) (¹⁴GINA, 2018).

Gemäß Einschlusskriterien der im Dossier dargestellten Studien haben fast alle Patienten in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Population hochdosiertes ICS und eine zweite Kontrollmedikation (fast ausschließlich LABA) erhalten. Zudem erhielten Patienten eine Therapie mit OCS, sofern erforderlich als Dauertherapie bzw. zeitlich begrenzt.

Zusätzlich konnten Patienten in den Studien neben ICS und LABA weitere Asthmakontrollmedikation wie z.B. orale Kortikosteroide, LTRA, Tiotropium (zum Zeitpunkt der Studieninitiation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen) oder Theophyllin als weitere individuelle Therapiemaßnahmen erhalten, sofern dies medizinisch indiziert war.

Die SIRIUS-Studie hatte darüber hinaus das explizite Ziel einer Optimierung der OCS-Dosierung nach vorgegebenen Kriterien.

Demzufolge war im Rahmen der im Dossier dargestellten Studien eine patientenindividuelle Therapieeskalation möglich und ist bei Bedarf auch erfolgt.

Tabellen Tabelle 3-2 bis Tabelle 3-8 geben einen Überblick über die Begleitmedikation während der Studienbehandlung.

Alle Patienten hatten damit bei Einschluss bereits eine individuelle Eskalation ihrer jeweiligen Therapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas mit den zur Verfügung stehenden Asthma-Medikamenten erhalten.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 3-2: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115575 (SIRIUS)

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen				
		ITT-EVI-E (Erwachsene)		ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)	
	Studienarm (N)	Mepolizumab 100mg SC (N=67)	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=2)	Placebo (N=0)
MEA115575 (SIRIUS)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Inhalative Kortikosteroide	67 (100)	66 (100)	2 (100)	NZ
	Kurzwirksame Beta 2-Agonisten	51 (76)	50 (76)	2 (100)	NZ
	Langwirksame Beta 2-Agonisten	67 (100)	65 (98)	2 (100)	NZ
	Leukotrienrezeptorantagonisten	29 (43)	25 (38)	2 (100)	NZ
	Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär	67 (100)	66 (100)	2 (100)	NZ
	Xanthine	11 (16)	10 (15)	1 (50)	NZ
	Weitere Asthmamedikation	6 (9)	10 (15)	0	NZ
	Nedocromil oder Cromolyn Natrium	1 (1)	2 (3)	0	NZ
	Weitere Kortikosteroide	2 (3)	0	0	NZ
	Kurzwirksame Anticholinergika	12 (18)	15 (23)	0	NZ
	Langwirksame Anticholinergika	14 (21)	13 (20)	0	NZ
	Weitere Atemwegstherapeutika	8 (12)	3 (5)	0	NZ
NZ=nicht zutreffend					
Quellen: ⁽²⁷⁾ GSK, 2018, Tabelle 20.43, Tabelle 20.44)					

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 3-3: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115588 (MENSA)

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen				
	Studienarm (N)	ITT-EVI-E (Erwachsene)		ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)	
		Mepolizumab 100mg SC (N=187)	Placebo (N=182)	Mepolizumab 100mg SC (N=7)	Placebo (N=9)
MEA115588 (MENSA)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		185 (99)	179 (98)	7 (100)	9 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		81 (43)	97 (53)	3 (43)	6 (67)
Langwirksame Beta 2-Agonisten		185 (99)	176 (97)	7 (100)	8 (89)
Leukotrienrezeptorantagonisten		88 (47)	89 (49)	4 (57)	4 (44)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		93 (50)	115 (63)	1 (14)	3 (33)
Xanthine		38 (20)	37 (20)	2 (29)	2 (22)
Weitere Asthmamedikation		36 (19)	46 (25)	1 (14)	2 (22)
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		1 (<1)	2 (1)	1 (14)	0
Weitere Kortikosteroide		1 (<1)	1 (<1)	0	0
Kurzwirksame Anticholinergika		38 (20)	36 (20)	0	0
Langwirksame Anticholinergika		31 (17)	26 (14)	0	1 (11)
Weitere Atemwegstherapeutika		35 (19)	35 (19)	1 (14)	4 (44)
Quellen: ⁽²⁸⁾ GSK, 2018, Tabelle 20.39, Tabelle 20.40)					

200862 (MUSCA)

Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 200862 (MUSCA)

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen				
	Studienarm (N)	ITT-EVI-E (Erwachsene)		ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)	
		Mepolizumab 100mg SC (N=268)	Placebo (N=274)	Mepolizumab 100mg SC (N=6)	Placebo (N=3)
200862 (MUSCA)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		267 (>99)	274 (100)	6 (100)	3 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		39 (15)	42 (15)		0
Langwirksame Beta 2-Agonisten		267 (>99)	271 (99)	6 (100)	3 (100)
Leukotrienrezeptorantagonisten		93 (35)	100 (36)	5 (83)	2 (67)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		105 (39)	144 (53)	1 (17)	1 (33)
Xanthine		27 (10)	27 (10)	2 (33)	0
Weitere Asthmamedikation		18 (7)	32 (12)	1 (17)	1 (33)
Antiinfektiva		26 (10)	44 (16)	0	0
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		1 (<1)	5 (2)	0	0
Weitere Kortikosteroide		7 (3)	9 (3)	0	0
Kurzwirksame Anticholinergika		31 (12)	31 (11)	0	0
Langwirksame Anticholinergika		46 (17)	58 (21)	0	0
Mukolytika		9 (3)	14 (5)	0	0
Sauerstoff		0	2 (<1)	0	0
PDE4 Inhibitoren		0	1 (<1)	0	0
Quellen: (²⁹ GSK, 2018, Tabelle 20.39, Tabelle 20.40)					

200363

Tabelle 3-5: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung -Studie 200363

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen		
		ITT-EVI-K - Part A- (Kinder, ≥6 bis <12 Jahre)	ITT-EVI-K - Part B- (Kinder, ≥6 bis <12 Jahre)
	Studienarm (N)	Mepolizumab 40 mg s.c. (N=26)	Mepolizumab 40 mg s.c. (N=16)
200363		n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		26 (100)	16 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		26 (100)	16 (100)
Langwirksame Beta 2-Agonisten		24 (92)	14 (88)
Leukotrienrezeptorantagonisten		21 (81)	12 (75)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		11 (42)	9 (56)
Xanthine		6 (23)	5 (31)
Weitere Asthmamedikation		8 (31)	5 (31)
Antiinfektiva		3 (12)	1 (6)
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		5 (19)	4 (25)
Weitere Kortikosteroide		2 (8)	0
Kurzwirksame Anticholinergika		3 (12)	2 (13)
Mukolytika		3 (12)	3 (19)
Sauerstoff		1 (4)	1 (6)
Quellen: (⁴ GSK, 2018, Tabellen 1.19, 1.27)			

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie MEA115661 (COSMOS)

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen		
	Studienarm (N)	ITT-EVI-E (Erwachsene)	ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)
MEA115661 (COSMOS)		Mepolizumab 100mg SC (N=628)	Mepolizumab 100mg SC (N=23)
		n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		625 (>99)	23 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		478 (76)	22 (96)
Langwirksame Beta 2-Agonisten		619 (99)	22 (96)
Leukotrienrezeptorantagonisten		288 (46)	11 (48)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		415 (66)	9 (39)
Xanthine		135 (21)	7 (30)
Weitere Asthmamedikation		173 (28)	5 (22)
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		7 (1)	1 (4)
Weitere Kortikosteroide		16 (3)	1 (4)
Kurzwirksame Anticholinergika		138 (22)	2 (9)
Langwirksame Anticholinergika		108 (17)	2 (9)
Weitere Atemwegstherapeutika		97 (15)	5 (22)
Quellen: ⁽³⁰⁾ GSK, 2018, Tabelle 20.27, Tabelle 20.28)			

201312

Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 201312

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen		
	Studienarm (N)	ITT-EVI-E (Erwachsene)	ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)
		Mepolizumab 100mg SC (N=333)	Mepolizumab 100mg SC (N=6)
201312		n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		323 (97)	6 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		275 (83)	5 (83)
Langwirksame Beta 2-Agonisten		326 (98)	6 (100)
Leukotrienrezeptorantagonisten		147 (44)	4 (67)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		238 (71)	5 (83)
Xanthine		68 (20)	4 (67)
Weitere Asthmamedikation		70 (21)	1 (17)
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		3 (<1)	3 (50)
Weitere Kortikosteroide		14 (4)	0
Kurzwirksame Anticholinergika		86 (26)	0
Langwirksame Anticholinergika		75 (23)	1 (17)
Antiinfektiva		119 (36)	1 (17)
Mukolytika		46 (14)	3 (50)
PDE4 Inhibitoren		5 (2)	0
Sauerstoff		4 (1)	0
Antivirale Medikation		2 (<1)	0
Anti-IgE, Anti-IL5		1 (<1)	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen		
		ITT-EVI-E (Erwachsene)	ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)
	Studienarm (N)	Mepolizumab 100mg SC (N=333)	Mepolizumab 100mg SC (N=6)
Quellen: (³¹ GSK, 2018, Tabelle 20.25., Tabelle 20.26)			

204471 (OSMO)

Tabelle 3-8: Ergebnisse zur Asthma-Begleitmedikation während der Studienbehandlung – Studie 204471 (OSMO)

Studie	Asthma-Begleitmedikation während der Behandlungsphase, zusammengefasst nach Medikationsklassen		
	Studienarm (N)	ITT-EVI-E (Erwachsene)	ITT-EVI-J (Jugendliche, ≥12 bis <18 Jahre)
204471 (OSMO)		Mepolizumab 100mg SC (N=143)	Mepolizumab 100mg SC (N=2)
		n (%)	n (%)
Inhalative Kortikosteroide		143 (100)	2 (100)
Kurzwirksame Beta 2-Agonisten		91 (64)	1 (50)
Langwirksame Beta 2-Agonisten		143 (100)	2 (100)
Leukotrienrezeptorantagonisten		61 (43)	1 (50)
Kortikosteroide - systemisch, oral, parenteral und intraartikulär		72 (50)	1 (50)
Xanthine		11 (8)	0
Weitere Asthmamedikation		19 (13)	0
Nedocromil oder Cromolyn Natrium		1 (<1)	0
Weitere Kortikosteroide		10 (7)	0
Kurzwirksame Anticholinergika		28 (20)	0
Langwirksame Anticholinergika		56 (39)	0
Antiinfektiva		30 (21)	0
Mukolytika		5 (3)	0
PDE4 Inhibitoren		1 (<1)	0
Sauerstoff		1 (<1)	0
Quellen: (³² GSK, 2018, Tabelle 20.35, Tabelle 20.36)			

6. „Ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas: Omalizumab“

Monoklonale Antikörper werden in aller Regel gut vertragen und es bestehen nur geringe Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen. Jedoch ist das Wissen um Arzneimittelwechselwirkungen hinsichtlich Pharmakodynamik und -kinetik und Toxikologie bei der gleichzeitigen Verabreichung verschiedener monoklonaler Antikörpern bisher noch gering und bedarf weiterer Untersuchungen (³³Zhou, et al., 2011). Für Mepolizumab und Omalizumab liegen bisher keine Daten zu Wechselwirkungen vor. Auch auf Grund potentieller immunologischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit monoklonalen Antikörpern ist aus Sicht der guten klinischen Praxis eine gleichzeitige Verabreichung zweier monoklonaler Antikörper nicht sinnvoll. Zudem könnten die antientzündlichen Wirkungen von Omalizumab u.U. einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab nehmen (³⁴Menzella, et al., 2015). Darüber hinaus hat Omalizumab bei allergischem Asthma einen Effekt auf die Eosinophilenzahlen im Blut (³⁵Massanari, et al., 2010), was bei gleichzeitiger Gabe ebenso einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Mepolizumab haben könnte. Daher wurden in allen im Dossier dargestellten Studien (außer in 204471 (OSMO)) Patienten, die innerhalb der letzten 130 Tage vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben, ausgeschlossen. Ein ausschließlicher Einsatz von Omalizumab in der Placebo-Gruppe hätte darüber hinaus zu einer Verletzung des Doppelblind-Charakters der Studien und somit zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt.

In Studie 204471 (OSMO) war eine Behandlung mit Omalizumab seit mindestens 4 Monaten vor Studienbeginn ein Einschlusskriterium, wurde aber zu Studienbeginn der OSMO-Studie abgesetzt. In dieser Studie wurden Patienten, die unter einer Omalizumab-Therapie unkontrolliert waren, direkt auf Mepolizumab umgestellt (³⁶GSK, 2016).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Am 16.11.2017 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt GSK, wie oben beschrieben, der Bestimmung durch den G-BA.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 16.11.2017 entnommen (¹G-BA, 2017). Angaben zu Begleitmedikationen wurden den jeweiligen Studienprotokollen entnommen. Für die Darstellung der verwendeten Begleitmedikationen wurden zusätzliche Auswertungen der Studiendaten vorgenommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-171 - Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten, sowie Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. 2017 12.12.2017.

2. EC, European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)8807(final) for “Nucala - mepolizumab”, a medicinal product for human use (Test with EEA relevance). 2018 27.08.2018.

3. Buhl R; Bals R; Baur X; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registriernummer 020-009) 2017 12.06.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.

4. GSK, GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Parts A and B) (Study Report 200363-Part B). 2018 16.07.2018.

5. Murray CS; Thomas M; Richardson K; Price DB; Turner SW. Comparative effectiveness of step-up therapies in children with asthma prescribed inhaled corticosteroids: a historical

cohort study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017; 5(4): 1082-90. e7.

6. Busse WW; Chervinsky P; Condemi J; Lumry WR; Petty TL; Rennard S, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998; 101(4): 457-63.

7. Powell H; Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Medical journal of Australia*. 2003; 178(5): 223-5.

8. Szeffler SJ; Martin RJ; King TS; Boushey HA; Cherniack RM; Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002; 109(3): 410-8.

9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159(9): 941-55.

10. GSK, GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study (200862, MUSCA). 2016 13.12.2016.

11. GSK, GlaxoSmithKline. MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (MENSA-Study-Report). 2014 18.01.2014.

12. GSK, GlaxoSmithKline. MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (SIRIUS-Study-Report). 2014 07.08.2014.

13. BI, Boehringer Ingelheim. Asthma: Spiriva® Respimat® erhält Indikationserweiterung für Kinder ab 6 Jahren* 2018 23.08.2018. Available from: <https://www.boehringer-ingelheim.de/print/147519>.

14. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 2018 12.03.2018. Available from: <http://ginasthma.org/download/832/>.

15. Merck, Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000524>.

16. Liu D; Ahmet A; Ward L; Krishnamoorthy P; Mandelcorn ED; Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013; 9(1): 30.

17. Manson SC; Brown RE; Cerulli A; Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory medicine*. 2009; 103(7): 975-94.

18. Walsh L; Wong C; Osborne J; Cooper S; Lewis S; Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001; 56(4): 279-84.

19. Lefebvre P; Duh MS; Lafeuille M-H; Gozalo L; Desai U; Robitaille M-N, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(6): 1488-95.

20. Fleming L; Murray C; Bansal AT; Hashimoto S; Bisgaard H; Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(5): 1322-33.

21. Phipatanakul W; Mauger DT; Sorkness RL; Gaffin JM; Holguin F; Woodruff PG, et al. Effects of age and disease severity on systemic corticosteroid responses in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017; 195(11): 1439-48.

22. Aljebab F; Choonara I; Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of disease in childhood*. 2016: archdischild-2015-309522.

23. Kamada A; Szeffler S. Glucocorticoids and growth in asthmatic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1995; 6(3): 145-54.

24. Kelly HW; Van Natta ML; Covar RA; Tonascia J; Green RP; Strunk RC. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008; 122(1): e53-e61.

25. Tse SM; Kelly HW; Litonjua AA; Van Natta ML; Weiss ST; Tantisira KG. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(1): 53-60. e4.
26. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-121. 2015 07.04.2015.
27. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115575 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (SIRIUS Tio QCed). 2018 06.08.2018.
28. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115588 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (MENSA Tio QCed). 2018 02.08.2018.
29. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 200862 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (MUSCA Tio QCed). 2018 03.08.2018.
30. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115661 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (COSMOS Tio QCed). 2018 06.08.2018.
31. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 201312 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (COSMEX Tio QCed). 2018 02.08.2018.
32. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 204471 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (OSMO Tio QCed). 2018 03.08.2018.
33. Zhou H; Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody–drug interactions. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2011; 51: 359-72.
34. Menzella F; Lusuardi M; Galeone C; Zucchi L. Tailored therapy for severe asthma. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2015; 10(1): 1.
35. Massanari M; Holgate S; Busse W; Jimenez P; Kianifard F; Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respiratory medicine*. 2010; 104(2): 188-96.
36. GSK, GlaxoSmithKline. A multi-centre, open-label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study) (204471 Protocol Amendment). 2016 23.03.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Gemäß EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 (¹EP, 2006) und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der Europäischen Arzneimittelagentur (²EMA, 2017) können Erkenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Die Extrapolation von Studiendaten von Erwachsenen reduziert die Notwendigkeit, Studiendaten bei Kindern zu erheben. Es ist ein allgemeines ethisches Ziel, die Anzahl von Kindern in klinischen Studien gering zu halten und dennoch innovative und geprüfte Medikamente für Kinder zur Verfügung zu stellen.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Mepolizumab anlässlich der Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder ab 6 Jahren soll die Evidenz bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen und damit ein Zusatznutzen auch für Kinder und Jugendliche abgeleitet werden.

Um den Zusatznutzen von Mepolizumab bei Kindern direkt abzuleiten, wäre aus methodischer Sicht eine randomisierte-kontrollierte Studie zur OCS-Reduktion analog zur Studie MEA115575 (SIRIUS) ideal gewesen. Aus ethischen Gründen ist eine derartige Studie für Kinder jedoch hochproblematisch und ethisch nicht vertretbar, da OCS speziell bei Kindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Vor diesem Hintergrund hat GSK den Weg des Evidenztransfers gewählt.

Grundlage für die Übertragbarkeit von Evidenz ist eine angemessene Vergleichbarkeit der Erkrankung, des Wirkmechanismus sowie der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (²EMA, 2017).

Ziel dieses Abschnittes ist es zu zeigen, dass sich das Erkrankungsbild des schweren refraktären eosinophilen Asthmas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nicht unterscheidet.

Asthma ist charakterisiert durch eine variable, episodische Symptomatik (Pfeifen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) und durch eine variable Limitation des expiratorischen Atemflusses.

Sowohl die Symptome als auch die Obstruktion variieren dabei charakteristischerweise in ihrer Ausprägung und über die Zeit und werden in der Regel durch Faktoren wie körperliche Anstrengung, Allergene oder andere Reizfaktoren, Wetterveränderungen oder virale Infekte ausgelöst. Sowohl die Symptomatik als auch die Obstruktion können spontan oder als Folge einer medikamentösen Behandlung wieder abklingen und können auch über Wochen oder Monate gar nicht auftreten. Andererseits gibt es Patienten, die wiederholt Verschlechterungen (Exazerbationen) durchleben, die mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark sowohl auf das Patientenwohl, aber auch das Gesundheitswesen auswirken (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Asthma ist normalerweise mit einer Hyperreagibilität auf direkte oder indirekte Stimuli und einer chronischen Entzündung der Atemwege assoziiert. Beides persistiert normalerweise, selbst wenn aktuell keine Symptome vorliegen und die Lungenfunktion im Normalbereich ist, kann sich aber unter der Behandlung normalisieren (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Auch wenn Asthma eine heterogene Erkrankung ist, der verschiedene Krankheitsprozesse zu Grunde liegen, so ist die grundlegende Symptomatik (Pfeifen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) über alle Altersgruppen hinweg identisch. Dabei werden demographische, klinische und/oder pathophysiologische Cluster oft als Phänotypen bezeichnet. Bei Patienten mit schwerem Asthma existieren Behandlungsoptionen, die sich an diesen Phänotypen orientieren (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Verschiedene Phänotypen wurden bereits identifiziert. Zu den Häufigsten zählt das allergische Asthma, welches sich meistens in der Kindheit manifestiert und mit einer zurückliegenden und/oder familiären Historie allergischer Erkrankungen wie allergischer Rhinitis, Lebensmittel- oder Arzneimittelallergien zusammenhängt. Sputum-Untersuchungen zeigen dabei häufig vor Behandlungsbeginn eine eosinophile Entzündung und diese Patienten sprechen in der Regel gut auf inhalative Kortikosteroide an. Daneben wurde das nicht-allergische Asthma als Phänotyp identifiziert, der bei manchen Erwachsenen, sowie Kindern und Jugendlichen nicht mit einer Allergie assoziiert ist und dessen Entzündung neutrophilen, eosinophilen oder paucigranulozytären Ursprungs sein kann. Diese Patienten sprechen in der Regel schlechter auf inhalative Kortikosteroide an.

Daneben entwickeln manche Patienten, besonders Frauen, erst im erwachsenen Alter ein Asthma. Diese Patienten sind tendenziell nicht allergisch und benötigen höhere Dosen inhalativer Kortikosteroide oder sind mehr oder weniger refraktär gegenüber der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Bei Patienten mit einer langen Asthmahistorie kann sich zudem eine fixe Obstruktion entwickeln, die auf Umbauvorgänge in den Atemwegen auf Grund der chronischen Entzündung zurückzuführen ist. Zudem haben manche übergewichtigen Asthmapatienten erhebliche Symptome mit geringer eosinophiler Entzündung (⁴GINA, 2018;⁵Chung, et al., 2013).

Bei Kindern und Jugendlichen zählt das allergische Asthma zu den häufigsten Erkrankungen, wobei eine kleine Teilmenge der pädiatrischen Patienten dem eosinophilen Phänotyp zuzuordnen ist (⁶Fitzpatrick, et al., 2011;⁷Fitzpatrick, et al., 2012). Dabei zeigen Erwachsene und pädiatrische Patienten (≥ 6 Jahre) mit persistierendem eosinophilem Asthma viele

identische pathologische und histologische Charakteristiken. Diese können eine Degeneration der bronchialen Epithelzellen, Ödeme in der Bronchialschleimhaut und eosinophile Infiltrate umfassen (⁸Frigas, et al., 1986;⁹Wenzel, 2005). Auch Umbauvorgänge der Atemwege wurden bei Kindern und Jugendlichen beobachtet (¹⁰Holgate, et al., 2010;¹¹de Blic, et al., 2005).

Auch wenn die Mehrheit an histologischen Studien zur Charakterisierung des Asthmas bei Erwachsenen durchgeführt wurde, zeigen die Ergebnisse der verfügbaren Studien bei pädiatrischen Patienten ähnliche pathologische Eigenschaften wie bei Erwachsenen (¹⁰Holgate, et al., 2010;¹²PAYNE, et al., 2001). So wurden in einer Studie die histopathologischen Veränderungen in den Bronchien von pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem Asthma mittels Licht- und Elektronenmikroskopie untersucht. Dabei zeigte sich bei neun Patienten unter anderem eine Verdickung und Hyalinisierung der Basalmembran. Eosinophile traten selten auf, waren aber bei einem Patienten, der ein geringeres FEV₁ als andere Studienteilnehmer aufwies, überexprimiert. Die Autoren schlossen daraus, dass pädiatrische Patienten mit moderatem Asthma eine ähnliche Entzündung der Bronchien entwickeln, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wird (¹³Cokuğraş, et al., 2001). Die Studie bestätigt, dass die Eigenschaften des eosinophilen Asthmas bei pädiatrischen Patienten weniger häufig als bei Erwachsenen und mit höherer Wahrscheinlichkeit bei den schwerwiegenderen Fällen auftreten. Generell ist die Bedeutung eosinophiler Granulozyten für den asthmatischen Inflamationsprozess gut dokumentiert. Eosinophilie gilt als valides Surrogat für den Grad der Asthmainflammation (¹⁴Prussin, et al., 2003;¹⁵Adamko, et al., 2005). Dieser grundlegende pathophysiologische Mechanismus wurde sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren beobachtet. So wurden in dem *Severe Asthma Research Program (SARP)* des National Institute of Health (NIH) in Atlanta (USA) zwei Gruppen von pädiatrischen Asthmapatienten untersucht: die eine Gruppe mit moderatem, die andere Gruppe mit schwerem Asthma. Dabei waren die Eosinophilenzahlen aus einer bronchoalveolären Lavage signifikant höher in der Kohorte mit schwerem Asthma als in der Kohorte mit moderatem Asthma, was die Anwendung von Eosinophilen als Surrogat für den Grad der Asthma-Inflammation bei Kindern stützt (¹⁶Fitzpatrick, et al., 2010). Ebenso fand man in Subgruppen von pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma zusätzlich zur atopischen Erkrankung erhöhte Eosinophilenzahlen im peripheren Blut (⁶Fitzpatrick, et al., 2011;⁷Fitzpatrick, et al., 2012). Insgesamt zeigen diese Ergebnisse jedoch die Homogenität eines eosinophilen Phänotyps sowohl bei pädiatrischen, als auch bei erwachsenen Patienten, welcher zur Entstehung des schweren unkontrollierten Asthmas beiträgt.

Ähnlich homogene Krankheitscharakteristika sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma finden sich in einer Analyse eines amerikanischen, wissenschaftlichen Programms zu schwerem Asthma, wobei Kinder und Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höhere Krankenhausaufenthalte und Besuche der Notfallambulanz aufwiesen (¹⁷Phipatanakul, et al., 2017).

Tabelle 3-9: Charakteristische Merkmale von schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) und Erwachsenen (ab 18 Jahren) (nach ¹⁷Phipatanakul, et al., 2017)

	Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma	Erwachsene mit schwerem Asthma
Patienten, n	111	313
Weibliches Geschlecht, n (%)	44 (39,6)	210 (67,1)
FE _{NO} , ppb, Median (IQR)	23,0 (12,0-46,0)	21,0 (13,0-37,0)
Eosinophilenzahl im Blut, Zellen/mcl, Median (IQR)	324 (162-514)	228 (134-399)
IgE-Testergebnis, IU/ml, Median (IQR)	465 (164-1207)	163 (45-384)
≥ 1 IgE positiv, n (%)	104 (94,5)	234 (75,2)
FEV ₁ in % des Sollwerts, Mittelwert (SD)	88,3 \pm 16,9	69,7 \pm 20,8
FEV ₁ /FVC, Mittelwert (SD)	0,75 \pm 0,10	0,66 \pm 0,11
Medikamentengebrauch in den vergangenen 3 Monaten, n (%)		
Inhalative Kortikosteroide	111 (100)	310 (99)
Langwirksamer β 2-Agonist	98 (88,3)	300 (95,8)
Leukotrienantagonist	84 (75,7)	135 (43,1)
Orale oder systemische Kortikosteroide	11 (9,9)	85 (27,2)
> 2 Steroid-Zyklen im vergangenen Jahr	65 (58,6)	164 (52,4)
≥ 3 Monate unter oralen Kortikosteroiden im vergangenen Jahr	11 (9,9)	70 (22,4)
Biologika	7 (6,3)	34 (10,9)
Besuche einer NA aufgrund von Atemproblemen im vergangenen Jahr, n (%)	75 (67,6)	101 (32,3)
Stationäre Aufnahmen aufgrund von Asthma im vergangenen Jahr, n (%)	41 (36,9)	49 (15,7)
NA: Notfallambulanz; FE _{NO} : exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion; FEV ₁ : forcierte expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IgE: Immunglobulin E; IQR: Quartilsabstand; ppb: Teile pro Milliarde (10 ⁻⁹).		

Darüber hinaus wurden in dem pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramm von Mepolizumab weitere Daten gesammelt, die die Vergleichbarkeit des schweren refraktären eosinophilen Asthmas bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen verdeutlichen. So wurden bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnliche Krankheitscharakteristika wie bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren beobachtet (Tabelle 3-10, (¹⁸GSK, 2017)). Dabei ist zu beachten, dass Mepolizumab in der in Tabelle 3-10 aufgeführten Studie MEA112997 ausschließlich intravenös und damit außerhalb der Zulassungsbedingungen angewendet wurde.

So hatten die Patienten in sämtlichen in der Tabelle 3-10 genannten Studien in den vorangegangenen 12 Monaten eine ähnliche Anzahl an Asthma-Exazerbationen. Weiterhin war

die Behandlung mit ICS, LABA und regelmäßiger Anwendung von OCS bei allen genannten Studien ähnlich und konsistent mit der Behandlung von unkontrollierten Patienten in GINA Stufen 4 und 5. Unterschiede ergaben sich in Bezug auf höhere Werte von Eosinophilen und IgE bei Kindern, was auf eine verstärkte atopische Reaktion bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen und Jugendlichen schließen lässt. Dabei ist der IgE-Wert jedoch keine Kovariante, die bei Mepolizumab-Patienten eine wirksamkeitsbezogene Reaktion hervorruft (¹⁸GSK, 2017). Die Ergebnisse der Spirometrie liegen bei Kindern näher am Normbereich verglichen mit den Erwachsenen und Jugendlichen. Die ACQ-5 Werte waren bei Kindern, sowie Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich, was ebenfalls auf eine ähnliche Ausprägung der Asthma-Symptomatik hinweist.

Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale innerhalb des Entwicklungsprogramms für Mepolizumab (¹⁸GSK, 2017)

	200363 (Kinder)	MEA112997^a (Erwachsene und Jugendliche)	MEA115588 (Erwachsene und Jugendliche)	200862 (Erwachsene und Jugendliche)	MEA115575^b (Erwachsene und Jugendliche)
N	36	616	576	551	135
Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, Mittelwert (SD)	4,0 (3,18)	3,6 (3,08)	3,6 (2,58)	2,8 (1,75)	3,1 (3,10)
Eosinophilenzahl im Blut, Zellen/mcl, geometrischer Mittelwert (SD-Protokolle)	370 (0,78)	250 (1,03)	290 (0,99)	320 (1,02)	240 (1,13)
ICS-Gebrauch, n (%)	36 (100)	593 (96)	568 (99)	550 (>99)	135 (100)
LABA-Gebrauch, n (%)	34 (94)	590 (96)	562 (98)	547 (>99)	134 (>99)
Regelmäßiger OCS-Gebrauch, n (%)	8 (22)	188 (31)	144 (25)	131 (24)	135 (100)
FEV1 in % des Sollwerts, Mittelwert (SD)	89,7 (14,82)	59,7 (15,89)	61,0 (17,99)	58,6 (16,04)	58,7 (17,75)
IgE IU/ml, geometrischer Mittelwert (SD-Protokolle)	347,9 (1,36)	163,0 (1,40)	159,3 (1,50)	176,9 (1,46)	115,7 (1,27)
ACQ-5, Mittelwert (SD)	1,9 (1,23)	2,4 (1,13)	2,2 (1,20)	2,2 (1,13)	2,07 (1,22)
^a Mepolizumab wurde in der Studie MEA112997 ausschließlich intravenös und damit außerhalb der Zulassungsbedingungen angewendet ^b Studie zur Einsparung oraler Kortikosteroide ACQ: Fragebogen zur Asthmakontrolle; FEV1: forcierte Einsekundenkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; OCS: orales Kortikosteroid; SD: Standardabweichung					

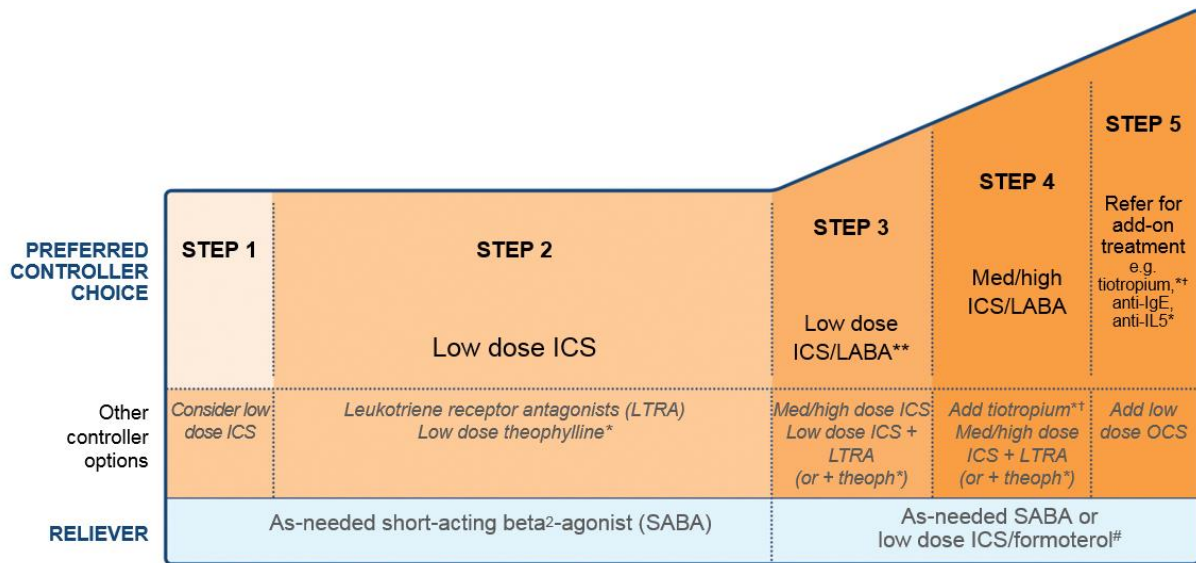
Da die Schwere des Asthmas durch die einmalige Beurteilung des Patienten bei Erstdiagnose nur schwer bestimmt werden kann, soll diese nach Empfehlung der GINA retrospektiv an Hand der Behandlung, die für die Kontrolle der Symptomatik und von Exazerbationen nötig ist, erfolgen. Anhand der derzeitigen Therapie, die dafür benötigt wird, werden die Patienten in 5 Stufen (Step 1 - 5) eingeteilt. Da die Symptomatik direkten Einfluss auf das

Patientenwohl hat, gilt es, diese zu minimieren. Zudem ist eine schlechte Kontrolle der Symptomatik mit Exazerbationen assoziiert. Neben der Kontrolle der Symptomatik gilt es zudem, Faktoren für eine zukünftige Verschlechterung der Erkrankung, wie Exazerbationen, fixierte Obstruktion oder Nebenwirkungen, durch entsprechende therapeutische Maßnahmen zu minimieren. Zu Risikofaktoren von Exazerbationen zählen unter anderem eine fixierte Obstruktion, schlechte Symptomkontrolle, hoher Gebrauch an Bedarfsmedikation und der Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Blut. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, auswirken können, entstehen bei Asthma in der Regel durch den Einsatz oraler Kortikosteroide, der zum Teil auch dauerhaft nötig ist, und/oder durch die lange Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine längerfristige Gabe von OCS gravierend auf den Gesundheitszustand auswirken. So wird geschätzt, dass ein Anteil von ca. 9,9% bis 19,8% der pädiatrischen Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, dauerhaft mit OCS behandelt wird (¹⁷Phipatanakul, et al., 2017;¹⁹Fleming, et al., 2015). Die Anwendung von OCS bei pädiatrischen Patienten umfasst viele der Nebenwirkungen, die auch bei Erwachsenen auftreten (z.B. erhöhtes Frakturrisiko, Hyperglykämie, Erbrechen, Verhaltens- und Schlafstörungen, und in Ausnahmefällen auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen) (²⁰Aljebab, et al., 2016). Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung des Wachstums bei Kindern und Jugendlichen kommen, da das Wachstum und die körperliche Entwicklung in dieser Altersgruppe noch nicht abgeschlossen sind (²¹Manson, et al., 2009;²²Kamada, et al., 1995). Ferner konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von OCS über mehrere Jahre bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma zu einer dosis-abhängigen Reduktion des Knochenmineral-Wachstums und damit zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose führt (²³Kelly, et al., 2008;²⁴Tse, et al., 2012).

Nach dem Zustand der Asthmakontrolle sollte jeweils bei Wiedervorstellung des Patienten auf Basis der Beurteilung des Patientenzustandes eine erneute Überprüfung der Medikation erfolgen, um Nebenwirkungen zu verhindern, aber auch um der Symptomatik und dem Risiko für eine Krankheitsverschlechterung entgegenzuwirken (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Zudem ist es wichtig, zwischen schwerem Asthma und Asthma, welches unkontrolliert verbleibt, weil z.B. die Inhalationstechnik und/oder die Therapieadhärenz unzureichend sind, zu unterscheiden (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).



*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/ formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

Abbildung 2: Stufenweiser Ansatz zur Symptomkontrolle und Minimierung zukünftiger Risiken (Eigene Darstellung nach ⁴GINA, 2018)

Durch Berücksichtigung der aufgeführten Maßnahmen zum Management des Asthmas kann die Mehrheit der Patienten gut behandelt werden. Ein kleiner Prozentsatz (5-10%) der Gesamtpopulation (Erwachsene, Kinder und Jugendliche) verbleibt jedoch trotz intensiver Therapie unkontrolliert im Sinne von weiterhin auftretenden Symptomen, schweren und schwerwiegenden Exazerbationen, die orale Kortikosteroide für die Behandlung oder Besuche in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erfordern, und einer fixen Obstruktion (⁵Chung, et al., 2013).

Für diese Patienten (Erwachsene, sowie Kinder und Jugendliche) hat sich die ATS/ERS Task Force auf eine einheitliche Bezeichnung geeinigt. Wenn die Diagnose Asthma bestätigt ist, Komorbiditäten und z.B. mangelnde Adhärenz oder fehlerhafte Inhalationstechnik ausgeschlossen sind, ist schweres Asthma als Asthma definiert, für welches hohe Dosen ICS und weitere Asthmakontrollmedikation und/oder systemische Kortikosteroide benötigt werden, um es kontrolliert zu halten, oder welches trotz dieser Therapie unkontrolliert im Sinne von weiterhin auftretenden Symptomen, schweren und schwerwiegenden Exazerbationen, die orale Kortikosteroide für die Behandlung oder Besuche in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erfordern, und es bei einer fixierten Obstruktion verbleibt. Bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma handelt es sich um einen Teil von Patienten mit schwerem Asthma, bei dem eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt (⁵Chung, et al., 2013).

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass schweres eosinophiles Asthma bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen die gleiche Ursache und einen ähnlichen Verlauf hat. Auch wenn schweres eosinophiles Asthma in der pädiatrischen Population seltener in Erscheinung tritt, haben Kinder und Jugendliche meist eine deutlich höhere Krankheitslast als Erwachsene (wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt).

Entsprechend dem neuen Anwendungsgebiet ist Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten, sowie Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren angezeigt (²⁵EMA, 2018).

In der Population von Kindern *unter* 6 Jahren ist es außerordentlich schwierig klinische Prüfungen in dem Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma durchzuführen, da eine Diagnose von Asthma bei Kindern unter 6 Jahren schwierig zu stellen ist und einzelne Kinder auch zwischen verschiedenen Phänotypen des Asthmas wechseln können. Weiterhin ist der Nutzen einer Behandlung in dieser Altersgruppe umstritten. So hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass eine Behandlung mit ICS die Symptome zwar verbessert, aber keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression hat (²⁶Bisgaard, et al., 2006;²⁷Guilbert, et al., 2006;²⁸Murray, et al., 2006). Für Kinder unter 6 Jahren wurde daher mit der EMA im pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) eine Freistellung (Waiver) vereinbart, die bestätigt, dass es bei Kindern unter 6 Jahren nicht möglich und nicht sinnvoll ist eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma anzustreben (²⁹EMA, 2017).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung bei pädiatrischen Patienten. Die Prävalenz der Asthmasymptome (Keuchen, Giemen) weltweit reicht je nach Region bei Kindern von 2,4% bis 37,6% (im Alter von 6 bis 7 Jahren) und bei Jugendlichen von 0,8% bis 32,6% (im Alter von 13 bis 14 Jahren) (³⁰Asher, et al., 2014;³¹Lai, et al., 2009). Asthmabedingte Todesfälle sind in der pädiatrischen Population selten, aber messbar (Spannweite 0,0 bis 0,7/100.000). Die Prävalenz der Erkrankung korreliert mit stationären Aufnahmen und Mortalität (³⁰Asher, et al., 2014;³²Anderson, et al., 2008). Schätzungen zufolge ist die Inzidenz von Asthma bei Kindern weltweit 3,3 Mal höher als bei Erwachsenen, wobei jüngere Kinder (im Alter von 5 bis 11 Jahren) eine höhere Inzidenz aufweisen als Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) (11,1/1000 vs. 4,4/1000) (³³Winer, et al., 2012). Die Inzidenz von

Asthma ist bei Mädchen und Jungen ähnlich verteilt (11,5/1000 vs. 13,6/1000) (³³Winer, et al., 2012).

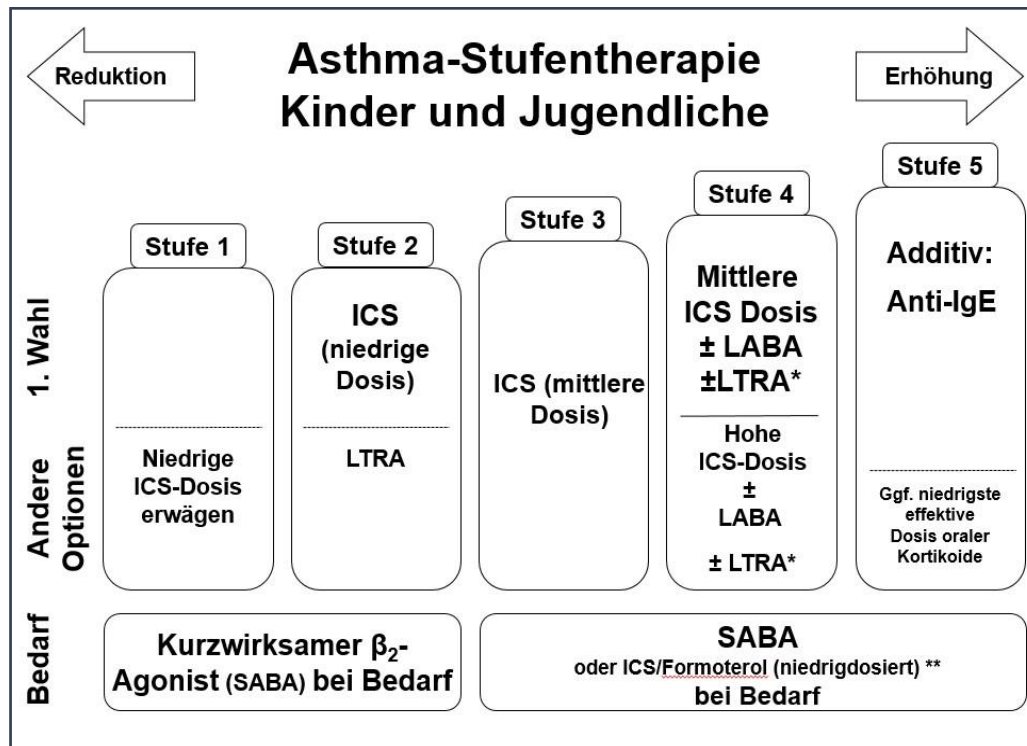
Ca. 5% (³⁴Bossley, et al., 2012) der pädiatrischen Asthma-Patienten leiden an schwerem Asthma. Diese Kinder können in der Regel kein normales Leben führen und sind auf Grund von persistierenden Symptomen und häufigen Exazerbationen in ihrer Lebensqualität massiv eingeschränkt (⁴GINA, 2018). Dabei zählt das allergische Asthma zu den häufigsten Phänotypen, wobei eine kleine Teilmenge der pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma dem eosinophilen Phänotyp zuzuordnen ist (⁶Fitzpatrick, et al., 2011;⁷Fitzpatrick, et al., 2012). Obwohl schweres eosinophiles Asthma in der pädiatrischen Population selten in Erscheinung tritt, kann die krankheitsbedingte Belastung bei diesen Patienten höher sein als bei Erwachsenen, gemessen an der Häufigkeit der Besuche einer Notfallambulanz und der Häufigkeit einer stationären Aufnahme (⁷Fitzpatrick, et al., 2012;³⁵Chippis, et al., 2012). Auch die Analyse aus einem amerikanischen wissenschaftlichen Programm bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma zeigt, dass Kinder und Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen deutlich mehr Krankenhausaufenthalte und Besuche der Notfallambulanz aufwiesen (siehe Tabelle 3-9) (¹⁷Phipatanakul, et al., 2017;¹⁸GSK, 2017).

Weiterhin können Kinder mit FEV₁-Werten von $\leq 80\%$ unter Umständen eine schwerere Erkrankung haben als Erwachsene mit ähnlicher Lungenfunktion (³⁵Chippis, et al., 2012).

In den USA verpassten Kinder und Jugendliche mit Asthma im Jahr 2013 zusammengenommen schätzungsweise 13,8 Millionen Schultage (³⁶CDC, 2015). Darüber hinaus stellt schweres Asthma im Allgemeinen eine große ökonomische Belastung für das Gesundheitswesen dar. Asthma-Patienten mit Exazerbationen benötigen dreimal höhere Behandlungskosten als Patienten, die in der Lage sind, ihr Asthma zu kontrollieren, dies schließt auch pädiatrische Patienten ein (³⁷Lane, et al., 2006). Bei Kindern mit schwerem Asthma ist außerdem ein progressiver Verlust der Lungenfunktion zu beobachten (⁶Fitzpatrick, et al., 2011). Darüber hinaus sind Patienten mit schwerem Asthma und hoher Eosinophilenzahl im Blut einem höheren Risiko für Asthmaexazerbationen ausgesetzt als Patienten mit schwerem Asthma ohne Eosinophilie (³⁸Zeiger, et al., 2014;³⁹Price, et al., 2016;⁴⁰Suruki, et al., 2017) und es wurde darauf hingewiesen, dass eosinophile Atemwegsentzündungen das Risiko für schweres oder schwer zu kontrollierendes Asthma erhöhen (⁴¹Desai, et al., 2010).

Pädiatrische Patienten, die für Mepolizumab infrage kommen, werden gemäß dem Anwendungsgebiet und der nationalen und internationalen Empfehlungen zum Management von Asthma den Stufen 4 und 5 der S2k-Leitlinie (bzw. der GINA-Leitlinie) zugeordnet (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Abbildung 3 gibt einen Überblick, welche Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche gemäß S2k-Leitlinie jeweils empfohlen werden.



SABA=kurzwirksames β_2 -Mimetikum, LABA=langwirksames β_2 -Mimetikum, LTRA=Leukotrienrezeptor-Antagonist. * Montelukast ist nur für leichtes bis mittelschweres Asthma in Deutschland zugelassen. ** bei Jugendlichen >12 Jahre.

Abbildung 3: Asthma-Stufentherapie für Kinder und Jugendliche (³Buhl, et al., 2017)

Mit den derzeit verfügbaren Therapien können die Asthmasymptome und die Atemwegsentzündung bei den meisten pädiatrischen Patienten wirksam und ausreichend eingestellt werden (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018). Bei einem Teil der pädiatrischen Asthmapatienten kann jedoch trotz der verfügbaren Therapien in Stufe 4 der S2k-Leitlinie mit mittel- bzw. hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und einer zusätzlichen Asthmakontrollmedikation das Asthma nicht kontrolliert werden (³Buhl, et al., 2017). Diese Population mit schwerem Asthma leidet unter anhaltenden Symptomen und akuten Exazerbationen des Asthmas (⁴GINA, 2018). Zusätzlich steht in Stufe 4 gemäß der S2k-Leitlinie noch weitere Asthmakontrollmedikation (LTRA, Tiotropium oder Theophyllin, das in der Behandlung des kindlichen Asthmas eine untergeordnete Rolle spielt und nur in Ausnahmefällen als Add-on-Therapie empfohlen wird) zur Verfügung, die patientenindividuell bereits zusammen mit ICS und LABA zum Einsatz kommen können (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Sind die Patienten in der Stufe 4 weiterhin unkontrolliert, sind sie der Stufe 5 zuzuordnen. Innerhalb der Stufe 5 der S2k-Leitlinie, gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen, sondern vielmehr verschiedene individuelle Optionen, die jeweils für eine Teilpopulation der Patienten angewendet werden können:

- Omalizumab bei IgE-vermittelter Pathogenese, zugelassen für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren
- oralen Kortikosteroide (OCS)

Omalizumab

Die Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab ist eine Option bei Patienten ab sechs Jahren mit schwerem persistierendem IgE-vermitteltem allergischem Asthma. Dabei müssen die Patienten folgende Kriterien aufweisen (³Buhl, et al., 2017;⁴²Novartis, 2016;⁴³Novartis, 2016):

- positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und
- eingeschränkte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$)* und
- häufige Symptome tagsüber oder nächtliches Erwachen wegen asthmatischer Beschwerden und
- mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA und
- IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich.

* Dieses Kriterium gilt nur bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Darüber hinaus existiert für Omalizumab ein Therapiehinweis mit Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise. Die Gabe von Omalizumab ist danach nur wirtschaftlich, wenn die Patienten zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen (⁴⁴BMG, 2010):

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 mcg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten folgende Ereignisse auf:
 - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthma-Exazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
 - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroid-Gabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle, also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Nichtraucher

Orale Glukokortikoide (OCS)

Die aktuellen Empfehlungen für die Asthmabehandlung zeigen für Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen nur begrenzte Wahlmöglichkeiten auf. Diese Patienten sind neben oben beschriebener Therapie mit hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden (oral, i.v., i.m.) ausgesetzt. Systemische Kortikosteroide können zwar auch bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma die Asthmakontrolle verbessern, jedoch weisen diese Patienten, zum Teil trotz einer Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, weiterhin häufige Exazerbationen auf. Bei allen Patienten besteht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine dauerhafte Gabe von oralen Kortikosteroiden, wie bei Patienten in Stufe 5 des Stufenschemas der S2k bzw. GINA-Leitlinie empfohlen, gravierend auf den Gesundheitszustand auswirken, wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt. So kann eine dauerhafte Behandlung mit oralen Kortikosteroiden bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zu den von Erwachsenen bekannten Nebenwirkungen (z.B. erhöhtes Frakturrisiko, Hyperglykämie, Erbrechen, Verhaltens- und Schlafstörungen, und in Ausnahmefällen auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen) auch zu einer Beeinträchtigung des Wachstums führen (²¹Manson, et al., 2009;²²Kamada, et al., 1995).

Das Anstreben der Asthmakontrolle sollte daher – wenn immer möglich – ohne systemische Kortikosteroide bzw. sonst mit der niedrigsten gerade noch wirksamen Dosis erfolgen (³Buhl, et al., 2017;⁴GINA, 2018).

Besondere Anforderungen an die Entwicklung von Kinderarzneimitteln – Pädiatrisches Prüfkonzept (PIP)

Nach Angaben der europäischen Kommission wurden vor Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 viele der in der Kinderheilkunde verwendeten Arzneimittel für eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen weder untersucht noch zugelassen (⁴⁵EMA, 2013). Um dem entgegenzuwirken, verpflichtet die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 pharmazeutische Unternehmer für jedes zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) bei erstmaliger Einreichung der Zulassungsunterlagen bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorzulegen (¹EP, 2006).

Das pädiatrische Prüfkonzept gibt dabei den Zeitplan und die Maßnahmen vor, durch die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in allen gegebenenfalls betroffenen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung nachgewiesen werden sollen. Darüber hinaus werden darin alle Maßnahmen beschrieben, durch die die Zubereitung des Arzneimittels so angepasst werden soll, dass seine Verwendung für verschiedene pädiatrische Untergruppen annehmbarer, einfacher, sicherer oder wirksamer wird (⁴⁵EMA, 2013). Weiterhin ermöglicht

die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 auch Freistellungen (Waiver) von der Vorlage der Daten aus pädiatrischen klinischen Studien, wenn es Hinweise darauf gibt, dass ein Arzneimittel in Teilen oder in der Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wahrscheinlich unwirksam oder bedenklich ist, die Krankheit lediglich bei Erwachsenen auftritt, oder das fragliche Arzneimittel gegenüber bestehenden pädiatrischen Behandlungen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet (¹EP, 2006).

Die Durchführung von klinischen Prüfungen bei Kindern und Jugendlichen erfordert dabei immer eine besondere Auseinandersetzung mit ethischen Aspekten. Kinder und Jugendliche sind eine im besonderen Maße vulnerable Bevölkerungsgruppe, insbesondere im Rahmen einer klinischen Prüfung, da sie nur in begrenztem Maße Entscheidungen über ihre Behandlung treffen können und eine Abhängigkeit von den Erwachsenen besteht, die sie in die klinische Prüfung einschließen und Entscheidungen für sie treffen (⁴⁶EMA, 2017). Darüber hinaus sind Jugendliche und vielmehr noch (junge) Kinder nicht in gleichem Maße wie Erwachsene in der Lage, die mit der Studienteilnahme verbundenen Risiken und Belastungen abzuschätzen und sollten daher vor unnötigen klinischen Studien geschützt werden (⁴⁶EMA, 2017).

Statt Kinder deswegen von klinischer Forschung auszuschließen verfolgt die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 das Ziel, Kinder und Jugendliche vor Risiken und Belastungen im Rahmen klinischer Prüfungen zu schützen, bzw. diese zu minimieren (⁴⁵EMA, 2013). Weiterhin treten viele pädiatrische Erkrankungen nur vergleichsweise selten auf, wodurch sich eine Rekrutierung von geeigneten Patienten oftmals als sehr schwierig gestaltet. Um diese Hürden bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder zu überwinden, werden zum einen die bei Erwachsenen gewonnen klinischen Daten dazu verwendet, das Design der pädiatrischen Studien so zu wählen, dass man die Risiken und Belastungen für Kinder minimiert, zum anderen wird versucht durch Modelle und Simulationen die Daten der Erwachsenen auf Kinder zu übertragen (Extrapolation) (⁴⁶EMA, 2017).

Pädiatrisches Prüfkonzept von Mepolizumab

Das erste Zulassungsprogramm, das die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab bei Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma untermauerte, umfasste drei Zulassungsstudien der Phase III mit erwachsenen und jugendlichen Patienten, darunter zwei Exazerbationsstudien (MEA112997 (⁴⁷Pavord, et al., 2012)) und MEA115588 (⁴⁸Ortega, et al., 2014)) sowie eine Studie zur Einsparung von Steroiden (MEA115575 (⁴⁹Bel, et al., 2014)).

Wie bereits dargestellt, wird schweres refraktäres eosinophiles Asthma auch in der pädiatrischen Population beobachtet. Aufgrund seiner niedrigen Inzidenz sind konventionelle klinische Entwicklungsprogramme zur Begründung einer Indikation bei pädiatrischen Patienten jedoch nur schwer und innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens überhaupt nicht durchführbar. Dies zeigen auch die Erfahrungswerte bei der Rekrutierung von Jugendlichen in das Phase-III-Programm für Mepolizumab bei schwerem Asthma – es wurden 25, 2 bzw. 9 Jugendliche in die Studien MENSA (MEA115588), SIRIUS (MEA115575) und MUSCA

(200862) (nach Zulassung) aufgenommen (⁵⁰GSK, 2015;⁵¹GSK, 2014;⁵²GSK, 2016). Zeitaufwendige randomisierte kontrollierte Studien würden den Zugang pädiatrischer Patienten zu einer therapeutischen Option, die sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat, erheblich verzögern.

In Anbetracht dieser Herausforderungen wurde mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA eine Extrapolation basierend auf den pharmakokinetischen (PK), pharmakodynamischen (PD), wirksamkeits- und sicherheitsbezogenen Daten, die im Phase-III-Programm zu schwerem Asthma bei Jugendlichen erhoben wurden, vereinbart, mit dem Ziel eine Arzneimittelzulassung von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zu erlangen (PIP EMEA-000069-PIP02-10, ⁵³EMA, 2017). Zur Erteilung einer Indikation bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde im PIP festgelegt, eine PK-/PD-Studie in dieser Altersgruppe durchzuführen (Studie 200363, ⁵⁴GSK, 2017). Der initiale Zulassungsantrag für Mepolizumab für Erwachsene mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma beinhaltete auch PK-/PD-Daten zur intravenösen Verabreichung von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen aus einer pädiatrischen Studie an Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE; Studie MEE103219, ⁵⁵Assa'ad, et al., 2011;⁵⁶Straumann, et al., 2009). Auch diese Daten untermauern die Extrapolationsstrategie.

Für Kinder unter 6 Jahren wurde mit der EMA im pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) eine Freistellung (Waiver) vereinbart, die bestätigt, dass es bei Kindern unter 6 Jahren nicht möglich und nicht sinnvoll ist, eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma anzustreben (²⁹EMA, 2017). Bei Kindern unter 6 Jahren ist Asthma schwierig zu diagnostizieren und einzelne Kinder können zwischen verschiedenen Phänotypen des Asthmas wechseln. Weiterhin ist der Nutzen einer Behandlung in dieser Altersgruppe umstritten. So hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass eine Behandlung mit ICS die Symptome zwar verbessert, aber keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression hat (²⁶Bisgaard, et al., 2006;²⁷Guilbert, et al., 2006;²⁸Murray, et al., 2006).

Eine tragfähige Extrapolationsstrategie muss die Ähnlichkeit der Erkrankung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die Ähnlichkeit der Arzneimitteldisposition und -wirkung und eine ähnliche Anwendbarkeit klinischer Endpunkte nachweisen können. Im Zuge des Zulassungserweiterungsverfahrens zur Erlangung der pädiatrischen Indikation wurde nachgewiesen, dass die Gesamtheit der Evidenz für Mepolizumab diese drei Anforderungen erfüllt, so dass Mepolizumab durch die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen mit schwerem Asthma eine pädiatrische Indikation in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahren begründen konnte (⁵⁷EMA, 2018;⁵⁸EC, 2018).

Die wichtigsten Schritte der Extrapolationsstrategie, die zu einer positiven CHMP Opinion für die pädiatrische Indikationserweiterung führten, waren dabei folgende:

1. Bestätigung, dass Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wirksam ist und über ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil verfügt

2. Bestätigung, dass die PK von Mepolizumab bei Erwachsenen prädiktiv für die PK bei pädiatrischen Patienten ist, und zwar sowohl nach i.v. als auch nach s.c. Verabreichung (Prädiktabilität der verfügbaren PK-Daten pädiatrischer Patienten mit schwerem Asthma (≥ 6 bis < 18 Jahre) und EoE)
3. Bestätigung, dass die Eosinophilenzahl im Blut unter Mepolizumab bei Erwachsenen prädiktiv für die Eosinophilenzahl im Blut bei Kindern ist, und zwar sowohl nach i.v. als auch nach s.c. Verabreichung (Prädiktabilität der verfügbaren Daten zur Eosinophilenzahl im Blut bei pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma (≥ 6 bis < 18 Jahre) und EoE)
4. Lieferung unterstützender Belege dafür, dass die Wirksamkeit von Mepolizumab bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population (Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre) extrapoliert werden kann und dass die Ermittlung dieser Daten bei Jugendlichen für eine Erweiterung dieses Ansatzes auf Kinder der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren ausreicht
5. Evaluation des Sicherheitsprofils in der pädiatrischen Population (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma und Vergleich mit dem der Gesamtpopulation des Phase-III-Entwicklungsprogramms zu schwerem Asthma

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Innerhalb des schweren Asthmas wurden für Kinder und Jugendliche verschiedene Phänotypen identifiziert (⁵Chung, et al., 2013; ⁶Fitzpatrick, et al., 2011). Für diese steht derzeit nur für die Teilpopulation des Phänotyps des schweren allergischen Asthmas (IgE-vermittelte Pathogenese) eine Therapieeskalation mit Omalizumab zur Verfügung (⁴²Novartis, 2018; ⁴³Novartis, 2018). Zur Verbesserung der Asthmakontrolle und der Lebensqualität sind neue Behandlungsmodalitäten für die pädiatrische Population erforderlich, insbesondere für Stufe 4 und Stufe 5 der S2k-Leitlinie. Mit Mepolizumab kommt nun die erste gezielte Therapieoption als Zusatzbehandlung für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hinzu. Mepolizumab kann bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma die Rate an Exazerbationen deutlich senken, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion dieser Patienten verbessern, sowie eine Reduktion der Dosis oraler Kortikosteroide bewirken (¹⁸GSK, 2017; ²⁵EMA, 2018; ⁵⁷EMA, 2018).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für

Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz und Inzidenz von Asthma bronchiale

Asthma bronchiale zählt bei Kindern und Jugendlichen zu einer der häufigsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Die aktuellsten Angaben zur Prävalenz von Asthma bronchiale (ICD-10 Ziffer: J45) für Kinder und Jugendliche in Deutschland stammen aus dem Jahren 2014-2017 und wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der Folgebefragung Welle 2 der KiGGS (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) (⁵⁹RKI, 2018) geschätzt. Die KiGGS Welle 2 ist eine Querschnitterhebung, die im Rahmen des Gesundheitsmonitoring des RKI realisiert wird. Sie fand von September 2014 bis August 2017 als kombinierter Befragungs- und Untersuchungssurvey statt. Welle 2 bestand aus den ehemaligen Teilnehmern der KiGGS Basiserhebung (2003-2006) und Folgebefragung Welle 1 (2009-2012), die in einer geschichteten Zufallsstichprobe von 167 Orten Deutschlands zufällig aus den Melderegistern gezogen wurden, sowie einer neuen Querschnittsstichprobe der Teilnehmer zwischen 0-17 Jahren, die wiederum zufällig aus den Melderegistern der ursprünglichen 167 Studienorte gezogen wurden.

An Welle 2 nahmen insgesamt 15.023 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren teil. Eine Anzahl von 13.568 dieser Teilnehmer waren im Alter 3 bis 17 Jahren, wovon wiederum der Anteil der Kinder im relevanten Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit 11.014 bei 81% lag.

Die Kinder und Jugendlichen wurden im Rahmen der KiGGS in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine Gruppe sich nur einer Befragung unterzog, wohingegen die zweite zufällig ausgewählte Teilgruppe sowohl befragt als auch untersucht wurde. Bei Kindern unter 11 Jahren fand die Befragung gemeinsam mit den Eltern statt.

Bei positiver Beantwortung der Fragen: „Hat ein Arzt jemals (bei Ihrem Kind) Asthma bronchiale festgestellt?“ und „Ist diese Erkrankung innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten?“ wurde von einem aktuellen Vorliegen von Asthma bronchiale ausgegangen (⁵⁹RKI, 2018; ⁶⁰Lange, et al., 2014; ⁶¹Schmitz, et al., 2014) Die Interviews mit Kindern und Jugendlichen bzw. deren Eltern zeigten ähnliche Ergebnisse für die Basiserhebung und die Welle 2: Bei der Basiserhebung (2003-2006), wurde für Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren, bei denen in der Vergangenheit bereits Asthma festgestellt wurde, eine Lebenszeitprävalenz von 3,7% [95% KI: 3,3%; 4,1%], festgestellt. In der Welle 2 haben sich diese Maßzahlen nicht wesentlich verändert. Die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale liegt in der KiGGS Welle 2 bei Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren bei 4,0% [95% KI: 3,5%; 4,5%]. Bei Jungen wurde mit 5,0% häufiger von einer Asthmadignose berichtet als bei Mädchen mit 3,0% (⁶²Poethko-Müller, et al., 2018). Laut dem RKI sind diese Ergebnisse repräsentativ für Kinder und Jugendliche, die in Deutschland wohnhaft sind.

Bei einer systematischen Literaturrecherche, die von Aumann et al. (⁶³Aumann, et al., 2014;⁶⁴DGP, et al., 2014) in der Literaturdatenbank PubMed zur Prävalenz und Inzidenz von Asthma bronchiale in Deutschland durchgeführt worden ist, wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Es wurden hierbei neben Studien über die Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen auch 8 Studien zur Prävalenz und 2 zur Inzidenz von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen identifiziert. Die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen lag zwischen 3,8% und 11,8%, die Lebenszeitprävalenz zwischen 3,0% und 10,6%.

Der Unterschied bei den epidemiologischen Daten kann u.a. auf die unterschiedlichen Altersspannen der untersuchten Kinder und Jugendlichen (0-17 Jahre bei ⁶⁵Schlaud, et al., 2007; unter 20 Jahren bei ⁶⁶Hasford, et al., 2010; ca. 10 Jahre bei ⁶⁷Zöllner, et al., 2005; 6-7 und 13-14 Jahre bei ⁶⁸Behrens, et al., 2004; 2-7 Jahre bei ⁶⁹Fritz, et al., 2004; ca. 6 Jahre bei ⁷⁰Grüber, et al., 2002; und 5- 14 Jahre bei ⁷¹Frye, et al., 2001)), sowie die verschiedenen Erhebungszeiträume, die verwendete Erhebungsmethodik und die jeweils zugrunde gelegte Definition von Asthma bronchiale zurückgeführt werden.

Die Inzidenz von Kindern und Jugendlichen wird in der Studie von Rzehak (⁷²Rzehak, et al., 2008) behandelt, die in der systematischen Literaturrecherche von Aumann et al. (⁶³Aumann, et al., 2014;⁶⁴DGP, et al., 2014) identifiziert wurde. Dafür wurden in 1992/1993; 1995/1996 und 1998/1999 drei Baselinestudien mit Kindern zwischen 5 und 13 Jahren in drei Städten in Sachsen-Anhalt durchgeführt. Dabei wurden die Eltern nach dem Vorliegen einer Asthmadignose bei ihren Kindern schriftlich befragt. In den Jahren 1995/1996, 1998/1999 und 2004/2005 fanden jeweils Follow-up-Befragungen bei den bereits in der Baseline einbezogenen Probanden statt. Laut Rzehak (⁷²Rzehak, et al., 2008) kann die jährliche Inzidenz auf 19,9 Fälle pro 1000 Kindern geschätzt werden.

Aufgrund der Aktualität und der Repräsentativität werden im Folgenden die Daten zur 12-Monats-Prävalenz der KiGGS Welle 2 verwendet. Es werden hierbei Kinder und Jugendlichen von 3-17 Jahren berücksichtigt. Da bei einer detaillierteren Betrachtung der Prävalenz der einzelnen Altersgruppen in der Voruntersuchung KiGGS Welle 1 vor allem die Kinder von 3-5 eine geringere 12-Monats-Prävalenz im Vergleich zu den weiteren Altersgruppen aufweisen (⁷³RKI, 2014), kann von einer leicht höheren Prävalenz der für dieses Dossier relevanten Altersgruppe (≥ 6 bis < 18 Jahre) im Vergleich zur dargestellten Gesamtgruppe ausgegangen werden. Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, da bislang nur eine Kurzfassung der Ergebnisse zu Asthma in der KiGGS Welle 2 veröffentlicht wurde und nicht alle Zahlen zu Teilpopulationen eingesehen werden können.

Zur Schätzung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen von ≥ 6 und < 18 Jahren in der Bundesrepublik wird auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes lag der Bevölkerungsstand zum 31.12.2015 bei rund 8.995.268 Personen im Alter von ≥ 6 und < 18 Jahren (⁷⁴DESTATIS, 2017).

Unter der Annahme einer 12-Monats-Prävalenz von 4,0% [95% KI: 3,5%; 4,5%]. (⁶²Poethko-Müller, et al., 2018) kann von rund 359.811 [Untere Grenze: 314.835; Obere Grenze:

404.788] Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 und < 18 Jahren mit Asthma bronchiale in Deutschland ausgegangen werden.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Kinder und Jugendliche mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma)

Zu dieser Fragestellung konnten keine Publikationen mit Daten aus Deutschland identifiziert werden, so dass die Prävalenz von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen von ≥ 6 und < 18 Jahren, die für eine Behandlung mit Mepolizumab in Frage kommen, für Deutschland nicht genau angegeben werden kann.

GSK führte zwei epidemiologische Studien durch, um die Prävalenz von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bestimmen zu können. Eine Studie nutzte die Daten der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Datenbank des Vereinigten Königreichs (UK) (⁷⁵GSK, 2018), die andere ist die Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes study (U-BIOPRED) (⁷⁶GSK, 2018). Diese Studien wiesen die folgenden Eigenschaften auf:

- Die Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Datenbank ist ein staatlicher, non-profit Service, der vom NHS National Institute for Health Research (NIHR) und der MHRA (Medicines und dem Healthcare products Regulatory Agency) gegründet wurde. Sie enthält elektronische Gesundheitsdaten von Patienten, die von Allgemeinmedizinern in UK behandelt wurden. Bei Definition von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 150 Zellen/mcl entsprach die Prävalenz in dieser Studie 0,07 je 100 pädiatrischen Patienten (≥ 6 Jahren) mit schwerem Asthma. Bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 300 Zellen/mcl wurde die Prävalenz auf 0,01 bis 0,06 pro 100 Patienten. Da es in Allgemeinarztpraxen nur begrenzt möglich ist, Eosinophilenwerte zu erfassen und Testergebnisse von Pneumologen in dieser Datenbank nicht erfasst wurden, kann man von einer Unterschätzung der wahren Prävalenz ausgehen.
- U-BIOPRED ist eine Initiative, die pädiatrische und erwachsene Patienten mit Asthma von 7 Fachzentren in 5 europäischen Ländern charakterisiert. Die Analyse zu den U-BIOPRED Daten basierte auf einer Kohorte mit 97 Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit schlecht kontrollierten Asthma, die mindestens 6 Monate vor Studieneintritt in pneumologischer Behandlung waren. Bei Definition von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 150 Zellen/mcl entsprach die Prävalenz in dieser Studie 22,68 je 100 Patienten. Bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 300 Zellen/mcl entsprach die Prävalenz 18,56 pro 100 Patienten. Da das Einschlusskriterium beinhaltete, dass die Kinder mindestens 6 Monate in pneumologischer Behandlung waren, kann von einer Überschätzung der wahren Prävalenz ausgegangen werden.

Um den Anteil an Kindern mit schwerem eosinophilem Asthma unter den pädiatrischen Asthmapatienten nun genauer bestimmen zu können, wurde ein gewichteter Durchschnitt der Subpopulationen dieser beiden Studien errechnet (⁷⁷GSK, 2018):

Davon ausgehend, dass etwa 50% der Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma beim Allgemeinarzt und 50% beim Facharzt unter Behandlung sind, konnte ein gewichteter Durchschnittswert wie folgt berechnet werden:

Gewichtete Durchschnittsprävalenz von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (SREA)=

*[SREA Prävalenz in schweren Asthmatikern innerhalb der CRPD * Gewichtung für Behandlung beim Allgemeinarzt] + [SREA Prävalenz in schweren Asthmatikern innerhalb der UBIOPRED * Gewichtung für die Behandlung beim Facharzt]*

Bei Definition von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 150 Zellen/mcl führt diese Berechnung zu einem SREA Prävalenzwert von 11,37 je 100 Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma und 1,00 je 100 Asthmapatienten in Behandlung genutzt werden

Bei Definition von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei einer eosinophilen Schwelle von ≥ 300 Zellen/mcl führt diese Berechnung zu einem SREA Prävalenzwert von 9,28 – 9,31 je 100 Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma und 0,82 je 100 Asthmapatienten in Behandlung genutzt werden

Für die folgenden Berechnungen wurde die Annahme eines Anteils von 0,82% als untere Grenze, 1% als obere Grenze und einem Mittelwert von 0,91% an Kindern mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die sich in Behandlung auf Grund ihres Asthmas befinden, genutzt. Zahlen in allen weiteren Berechnungen wurden auf ganze Zahlen aufgerundet.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz von Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

	Anzahl der Kinder und Jugendlichen (≥6 bis <18 Jahre) in Deutschland
Asthma bronchiale	Untere Grenze: 314.835 Im Mittel: 359.811 Obere Grenze: 404.788
Zielpopulation (schweres refraktäres eosinophiles Asthma)	Untere Grenze: 2.582 Im Mittel: 3.275 Obere Grenze: 4.048

Für die Berechnung der o.g. Grenzen wurde ein Maximalansatz gewählt, der die Extremwerte aus beiden Quellen kombiniert. Das bedeutet, dass für die Berechnung der unteren Grenze die untere Grenze der Kinder und Jugendlichen mit Asthma in Deutschland (314.835) und die untere Grenze für den Anteil der Personen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (0,82 %) verwendet wurde. Für die Berechnung der oberen Grenze, wurden jeweils die entsprechenden oberen Grenzen herangezogen (404.788 und 1%). Für die Berechnung des Mittels wird 0,91 % (= (1% + 0,82 %)/2) als Anteil der Personen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma genutzt.

Auf diesem Ansatz basieren auch die Berechnungen der Unter- und Obergrenzen im Folgenden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der Prävalenz

Beim Vergleich der Daten zur Asthmaprävalenz aus der KiGGS Basisuntersuchung des RKI (⁶⁵Schlaud, et al., 2007) und KiGGS Welle 2 (⁶²Poethko-Müller, et al., 2018) zeigt sich keine wesentliche Veränderung der Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale. Diese lag in der KiGGS Basisuntersuchung bei Kindern von 3-17 Jahren bei 3,7%.

Bezüglich der Prävalenzentwicklung von Asthma bronchiale bei Kindern besteht eine heterogene Datenlage. Neben weiteren Hinweisen zu stagnierenden Prävalenzen wie bei Zöllner et al. (⁶⁷Zöllner, et al., 2005) gibt es auch Anzeichen für steigende

Lebenszeitprävalenzen von Asthma bronchiale in verschiedenen Regionen, wie beim Vergleich der Ergebnisse Surveys zur Einschulung in Brandenburg (⁷⁸LAVG, 2017) sowie bei Frye et al. (⁷¹Frye, et al., 2001).

Da keine Daten für die Zielpopulation zu dieser Fragestellung zur Verfügung stehen, kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre nur basierend auf Annahmen grob abgeschätzt werden. Es wird angenommen, dass sich die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit in der Zielpopulation analog zu der Veränderung bei Asthma bronchiale verhält.

Beim Vergleich der Daten aus der KiGGS Welle 2 und der KiGGS Basiserhebung zeigt sich eine Zunahme der 12-Monats-Prävalenz des Asthmas bronchiale. Die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale liegt in der KiGGS Welle 2 mit 4,0% [3,5%; 4,5%] höher als in der KiGGS-Basiserhebung mit 3,0 [2,7%; 3,3%] (⁶¹Schmitz, et al., 2014;⁶⁵Schlaud, et al., 2007). Es ist jedoch zu beachten, dass das beobachtete Alter von 0-17 in der Basiserhebung von dem Alter in Welle 2 (3-17) abweicht. Vergleicht man jedoch die Zwischenbeobachtung Welle 1, die von 2009 bis 2012 durchgeführt wurde und Welle 2 zeigt sich hingegen eine Stagnation bzw. leichte Abnahme der Prävalenz.

Basierend auf der KiGGS Basiserhebung (⁶⁵Schlaud, et al., 2007), KiGGS Welle 1 (⁶¹Schmitz, et al., 2014) und KiGGS Welle 2 (⁶²Poethko-Müller, et al., 2018) wird die Entwicklung der Zielpopulation pro Jahr berechnet. Um alle möglichen Entwicklungen, abdecken zu können, wird der maximale Anstieg zwischen Welle 2 und der Basiserhebung als obere Grenze für die Entwicklung der nächsten 5 Jahre angesehen, die maximale Abnahme zwischen Welle 1 und Welle 2 als untere Grenze.

Tabelle 3-12: Zunahme der Zielpopulation pro Jahr

	Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland nach KiGGS Basisuntersuchung (⁶⁵ Schlaud, et al., 2007), und RF/NLA/0169/18 (⁷⁷ GSK, 2018)	Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland nach KiGGS Welle 1 (⁶¹ Schmitz, et al., 2014), und RF/NLA/0169/18 (⁷⁷ GSK, 2018))	Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland nach KiGGS Welle 2 (⁶² Poethko-Müller, et al., 2018) und RF/NLA/0169/18 (⁷⁷ GSK, 2018)
Asthma bronchiale	Untere Grenze: 242.873 Im Mittel: 269.859 Obere Grenze: 296.844	Untere Grenze: 323.830 Im Mittel: 368.806 Obere Grenze: 413.783	Untere Grenze: 314.835 Im Mittel: 359.811 Obere Grenze: 404.788
Zielpopulation	Untere Grenze: 2.211 Im Mittel: 2.456 Obere Grenze: 2.702	Untere Grenze: 2.947 Im Mittel: 3.357 Obere Grenze: 3.766	Untere Grenze: 2.582 Im Mittel: 3.275 Obere Grenze: 4.048
Entwicklung der Zielpopulation pro Jahr*	Untere Grenze: -73 Im Mittel: +31 Obere Grenze: +135		
*Maximalansatz: Untere Grenze entspricht der unteren Grenze der Entwicklung von KiGGS Welle 1 zu Welle 2; Obere Grenze entspricht der oberen Grenze der Entwicklung der KiGGS Basisuntersuchung zu Welle 2			

Basierend auf der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels von im Mittel rund 3.275 [Untere Grenze:2.582, Obere Grenze:4.048], wäre mit maximal 135 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen. Es ist jedoch zu beachten, dass auf Grund der Hinweise, dass die Steigerung vor allem die jüngeren Altersgruppen betreffen, die zum Großteil nicht Teil der Zielgruppe sind und es zwischen Welle 1 und Welle 2 der KIGGS zu keinem weiteren Anstieg kommt. Deshalb wird als untere Grenze der Schätzung eine Abnahme der Population um 73 Patienten gemäß der maximalen Veränderung zwischen Welle 1 und Welle 2 angenommen. Für die mittlere Veränderung wird von 31 [= (135+ (-73))/2] zusätzlichen Patienten pro Jahr ausgegangen.

Tabelle 3-13: Geschätzte Änderung der Zielpopulation in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2023

Zunahme der Prävalenz	Patienten in der Zielpopulation					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Untere Grenze	2.582	2.509	2.436	2.363	2.290	2.217
Mittelwert	3.275	3.306	3.337	3.368	3.399	3.430
Obere Grenze	4.048	4.183	4.318	4.453	4.588	4.723

Folglich könnte die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels in 5 Jahren im Mittel auf 3.430 [Untere Grenze: 2.217, Obere Grenze: 4.723] Patienten anwachsen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mepolizumab (Nucala)	Untere Grenze: 2.582 Im Mittel: 3.275 Obere Grenze: 4.048	Untere Grenze: 2.217 Im Mittel: 2.811 Obere Grenze: 3.475

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 31.12.2015 bei rund 8.995.268. Personen von ≥ 6 bis < 18 Jahren (⁷⁴DESTATIS, 2017). Für die Schätzung der Kinder und Jugendlichen von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die im Jahr 2015 in der GKV versichert waren, wird auf eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes zugegriffen, die sich auf die Daten des Risikostrukturausgleichs 2015 bezieht (⁷⁹BVA, 2015). Die Summe der Versicherungstage für weibliche und männliche Personen von ≥ 6 bis < 18 Jahren dividiert durch 356 ergeben die geschätzten Versicherten (7.720.800). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Bevölkerung von ≥ 6 und < 18 Jahren von rund 85,8%. Folglich kommen rund 2.811 [Untere Grenze: 2.217; Obere Grenze: 3.475] der Kinder und Jugendlichen GKV-Versicherten mit Asthma für eine Behandlung mit Mepolizumab in Deutschland in Frage.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mepolizumab (Nucala)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Zielpopulation)	gering	Untere Grenze: 2.217 Im Mittel: 2.811 Obere Grenze: 3.475

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-15 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Patienten von ≥ 6 und < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Zielpopulation)

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt im Mittel bei 2.811 [Untere Grenze: 2.217; Obere Grenze: 3.475].

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 dargestellt und begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien, dem für das Zulassungsverfahren eingereichten Bericht über die Extrapolation zur pädiatrischen Anwendung von Mepolizumab für die Indikation schweres Asthma (¹⁸GSK, 2017) und den darin zitierten Quellen entnommen. Des Weiteren finden weitere Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation

Für epidemiologische Daten zu Asthma bronchiale wurde auf die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) und auf eine aktuelle systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed zur Prävalenz von Asthma bronchiale zurückgegriffen (⁶³Aumann, et al., 2014; ⁶⁴DGP, et al., 2014).

Für epidemiologische Daten zu schwerem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen wurde eine PubMed-Literaturrecherche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Search (((((((asthma) AND severe AND eosinophil)) OR ((asthma) AND severity AND eosinophil))) AND (((epidemiology) OR prevalence) OR incidence) OR frequency)) AND (children OR adolescents OR pediatric) AND (((german) OR germany) OR european) OR europe) Filters: published in the last 10 years; humans.

Bei dieser Literaturrecherche wurden allerdings keine aktuelleren Daten oder Daten mit relevanten Zusatzinformationen identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EP, Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 2006 22.03.2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.

2. EMA, European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/199678/2016) 2017 18.02.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf.

3. Buhl R; Bals R; Baur X; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registriernummer 020-009) 2017 12.06.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_sleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.

4. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 2018 12.03.2018. Available from: <http://ginasthma.org/download/832/>.
5. Chung KF; Wenzel SE; Brozek JL; Bush A; Castro M; Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal. 2013: erj02020-2013.
6. Fitzpatrick AM; Teague WG; Meyers DA; Peters SP; Li X; Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Journal of allergy and clinical immunology. 2011; 127(2): 382-9. e13.
7. Fitzpatrick AM; Baena-Cagnani CE; Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2012; 12(2): 193.
8. Frigas E; Gleich G. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 1986; 77(4): 527-37.
9. Wenzel S. Severe asthma in adults. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005; 172(2): 149-60.
10. Holgate ST; Arshad HS; Roberts GC; Howarth PH; Thurner P; Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. Clinical Science. 2010; 118(7): 439-50.
11. de Blic J; Tillie-Leblond I; Emond S; Mahut B; Duy TLD; Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 2005; 116(4): 750-4.
12. PAYNE DN; ADCOCK IM; WILSON NM; Oates T; SCALLAN M; BUSH A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001; 164(8): 1376-81.
13. Cokuğraş H; Akcakaya N; Camcıoğlu Y; Sarımurat N; Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax. 2001; 56(1): 25-9.

14. Prussin C; Metcalfe DD. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111(2): S486-S94.
15. Adamko D; Odemuyiwa S; Vethanayagam D; Moqbel R. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. *Allergy*. 2005; 60(1): 13-22.
16. Fitzpatrick AM; Higgins M; Holguin F; Brown LAS; Teague WG; Health NIo. The molecular phenotype of severe asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125(4): 851-7. e18.
17. Phipatanakul W; Mauger DT; Sorkness RL; Gaffin JM; Holguin F; Woodruff PG, et al. Effects of age and disease severity on systemic corticosteroid responses in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017; 195(11): 1439-48.
18. GSK, GlaxoSmithKline. Mepolizumab paediatric extrapolation report in the severe asthma indication (2017N323587). 2017 09.11.2017.
19. Fleming L; Murray C; Bansal AT; Hashimoto S; Bisgaard H; Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(5): 1322-33.
20. Aljebab F; Choonara I; Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of disease in childhood*. 2016: archdischild-2015-309522.
21. Manson SC; Brown RE; Cerulli A; Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory medicine*. 2009; 103(7): 975-94.
22. Kamada A; Szeffler S. Glucocorticoids and growth in asthmatic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1995; 6(3): 145-54.
23. Kelly HW; Van Natta ML; Covar RA; Tonascia J; Green RP; Strunk RC. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008; 122(1): e53-e61.

24. Tse SM; Kelly HW; Litonjua AA; Van Natta ML; Weiss ST; Tantisira KG. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(1): 53-60. e4.
25. EMA, European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (nach Indikationserweiterung) (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2018 30.07.2018.
26. Bisgaard H; Hermansen MN; Loland L; Halkjaer LB; Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(19): 1998-2005.
27. Guilbert TW; Morgan WJ; Zeiger RS; Mauer DT; Boehmer SJ; Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(19): 1985-97.
28. Murray CS; Woodcock A; Langley SJ; Morris J; Custovic A; Team IS. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *The Lancet*. 2006; 368(9537): 754-62.
29. EMA, European Medicines Agency. European Medicines Agency Decision P/0047/2017. 2017 11.03.2017.
30. Asher I; Pearce N. Global burden of asthma among children. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2014; 18(11): 1269-78.
31. Lai C; Beasley R; Crane J; Foliaki S; Shah J; Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009.
32. Anderson H; Gupta R; Kapetanakis V; Asher M; Clayton T; Robertson C, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *International journal of epidemiology*. 2008; 37(3): 573-82.
33. Winer RA; Qin X; Harrington T; Moorman J; Zahran H. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey—United States, 2006–2008. *Journal of Asthma*. 2012; 49(1): 16-22.

34. Bossley CJ; Fleming L; Gupta A; Regamey N; Frith J; Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(4): 974-82. e13.
35. Chipps BE; Zeiger RS; Borish L; Wenzel SE; Yegin A; Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(2): 332-42. e10.
36. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Asthma-related Missed School Days among Children aged 5–17 Years 2015 18.08.2017. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/missing_days.htm.
37. Lane S; Molina J; Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respiratory medicine*. 2006; 100(3): 434-50.
38. Zeiger RS; Schatz M; Li Q; Chen W; Khattry DB; Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014; 2(6): 741-50. e4.
39. Price D; Wilson AM; Chisholm A; Rigazio A; Burden A; Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *Journal of asthma and allergy*. 2016; 9: 1.
40. Suruki RY; Daugherty JB; Boudiaf N; Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC pulmonary medicine*. 2017; 17(1): 74.
41. Desai D; Shah S; Gupta S; Bafadhel M; Singapuri A; Haldar P, et al. The risk factors that identify with airflow obstruction and exacerbations in severe asthma. B47 ASTHMA EPIDEMIOLOGY: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL DETERMINANTS OF ASTHMA OUTCOMES: American Thoracic Society; 2010. p. A3128-A.
42. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015114>.
43. Novartis. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

44. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab ([1926 A]). 2010 22.02.2011.

45. EMA, European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012) 2013 18.02.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142358.pdf.

46. EMA, European Medicines Agency. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors 2017 12.05.2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf.

47. Pavord ID; Korn S; Howarth P; Bleeker ER; Buhl R; Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012; 380(9842): 651-9.

48. Ortega HG; Liu MC; Pavord ID; Brusselle GG; FitzGerald JM; Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(13): 1198-207.

49. Bel EH; Wenzel SE; Thompson PJ; Prazma CM; Keene ON; Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England journal of medicine*. 2014; 371(13): 1189-97.

50. GSK, GlaxoSmithKline. MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study Report, MENSA). 2015 31.03.2015.

51. GSK, GlaxoSmithKline. MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Clinical Study Report, SIRIUS). 2014 07.08.2014.

52. GSK, GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study (200862, MUSCA). 2016 13.12.2016.

53. EMA, European Medicines Agency. European Medicines Agency Decision P/0239/2017. 2017 11.08.2017.
54. GSK, GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Interim report; final Part A results only) (200363; Clinical Pharmacology Study Report). 2017 07.08.2017.
55. Assa'ad AH; Gupta SK; Collins MH; Thomson M; Heath AT; Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011; 141(5): 1593-604.
56. Straumann A; Conus S; Grzonka P; Kita H; Kephart G; Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2009: gut. 2009.178558.
57. EMA, European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation. 2018 26.07.2018.
58. EC, European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)8807(final) for “Nucala - mepolizumab”, a medicinal product for human use (Test with EEA relevance). 2018 27.08.2018.
59. RKI, Robert Koch Institut. KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen 2018 20.03.2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?_blob=publicationFile.
60. Lange M; Butschalowsky H; Jentsch F; Kuhnert R; Rosario AS; Schlaud M, et al. Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2014; 57(7): 747-61.
61. Schmitz R; Thamm M; Ellert U; Kalcklösch M; Schlaud M; Group KS. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2014; 57(7): 771-8.

62. Poethko-Müller C; Thamm M; Thamm R. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland–Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. 2018.
63. Aumann I; Prenzler A; Welte T; Gillissen A. Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland–eine systematische Literaturrecherche. *Pneumologie*. 2014; 68(08): 557-67.
64. DGP, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; Deutsche Lungenstiftung e.V. Weißbuch Lunge 2014 - Kapitel 1-3. www.sdgp.de; Gillissen, A.; Welte T.; 2014. Available from: http://www.sdgp.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/2014/Weissbuch_Lunge_Le_sprobe_fuer_WEBSITE_DGP.pdf?cntmark
65. Schlaud M; Atzpodien K; Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2007; 50(5-6): 701-10.
66. Hasford J; Uricher J; Tauscher M; Bramlage P; Virchow J. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication–a population based study of 483 051 patients. *Allergy*. 2010; 65(3): 347-54.
67. Zöllner I; Weiland S; Piechotowski I; Gabrio T; Von Mutius E; Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax*. 2005; 60(7): 545-8.
68. Behrens T; Taeger D; Maziak W; Duhme H; Rzehak P; Weiland SK, et al. Self-reported traffic density and atopic disease in children. Results of the ISAAC Phase III survey in Muenster, Germany. *Pediatric allergy and immunology*. 2004; 15(4): 331-9.
69. Fritz GJ; Herbarth O. Asthmatic disease among urban preschoolers: an observational study. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004; 207(1): 23-30.
70. Grüber C; Meinlschmidt G; Bergmann R; Wahn U; Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatric allergy and immunology*. 2002; 13(3): 177-81.
71. Frye C; Heinrich J; Wjst M; Wichmann H. Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany. *European Respiratory Journal*. 2001; 18(3): 451-8.

72. Rzehak P; Schoefer Y; Wichmann H-E; Heinrich J. A prospective study on the association between hay fever among children and incidence of asthma in East Germany. *European journal of epidemiology*. 2008; 23(1): 17-22.

73. RKI, Robert Koch Institut. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012 2014 12.02.2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/KiGGS_W1/kiggs1_fakten_psych_auffaelligkeiten.pdf?__blob=publicationFile.

74. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Kapitel 2 - Bevölkerung, Familien, Lebensformen 2017 21.08.2018. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.html>.

75. GSK, GlaxoSmithKline. Estimating the prevalence of severe refractory eosinophilic asthma among severe asthma paediatric patients in UK primary care data – PRJ3070 (DATA ON FILE: RF/NLA/0165/18). 2018 23.08.2018.

76. GSK, GlaxoSmithKline. Estimating the prevalence of severe refractory eosinophilic asthma in the U-BIOPRED severe asthma paediatric cohort – PRJ3255 (DATA ON FILE: RF/NLA/0166/18). 2018 23.08.2018.

77. GSK, GlaxoSmithKline. Prevalence of severe refractory eosinophilic asthma in paediatric asthma patients 6-17 years old (DATA ON FILE: RF/NLA/0169/18). 2018 24.08.2018.

78. LAVG, Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit des Landes Brandenburg. Allergische Atemwegserkrankungen - Einschulungskinder mit ärztlichem Befund Asthma bronchiale oder allergische Rhinitis (incl. Konjunktivitis) in % (Zeitreihe) 2017 20.02.2018. Available from: https://gesundheitsplattform.brandenburg.de/sixcms/detail.php?gsid=bb2.c.561807.de&template=gesi_zeitreihe_d.

79. BVA, Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofil 2015 2015 03.08.2108. Available from: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 4 Wochen	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren:</u> 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 bzw. 100 bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis <16 Jahren:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche ≥ 16 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
ICS/LABA Fixkombinationen				
Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Vilanterol/Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1 Inhalation einmal täglich (kontinuierlich)	365	1
Budesonid/Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365	1
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-3 Tabletten einmal täglich (zeitlich begrenzt)	Patientenindividuell definiert	Patientenindividuell definiert
Prednisolon	Kinder und	1-3 Tabletten einmal	Patientenindividuell	Patientenindividuell

(z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	täglich (zeitlich begrenzt)	definiert	definiert
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	2 Inhalationen einmal täglich (kontinuierlich)	365	1
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) (in Zyklen)	13-26	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA folgend, wurden diejenigen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen herangezogen, die für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem Asthma zugelassen sind.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus den oben genannten inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, oralen Kortikosteroiden, und Omalizumab wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Mepolizumab

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren beträgt 40 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen. Bei Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren beträgt die empfohlene

Dosis von Mepolizumab 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen. Mepolizumab wird aus 100 mg Pulver zu einer 1 ml Injektionslösung rekonstituiert. Für Kinder von 6 bis 11 Jahre wird entsprechend 0,4 ml injiziert, nicht verwendete Lösung soll verworfen werden (¹EMA, 2018).

Mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Die Dosierungsempfehlung für Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg/Dosis, Pulver zur Inhalation) liegt in der Behandlung von mittelschwerem und schwerem Asthma für Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren bei einer Inhalation (0,4 mg) zweimal täglich. Nach Notwendigkeit kann die Dosis bis auf 1,6 mg/Tag erhöht werden. Für Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis für Beclometason eine Inhalation (0,4 mg) zweimal täglich (²Orion, 2017).

In der Behandlung von Asthma sieht die Fachinformation von Novopulmon 200 mcg bzw. Novopulmon 400 mcg (Wirkstoff Budesonid) für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre die Inhalation von 200 mcg-800 mcg ein- bis zweimal täglich vor. Die Dosisempfehlung für Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren liegt bei 200 mcg-400 mcg ein- bis zweimal täglich (³MEDA, 2017).

Für Erwachsene und Jugendliche ≥ 16 Jahre mit schwerem Asthma sieht die Fachinformation von Flutide Diskus bzw. Flutide forte 250 mcg Dosier-Aerosol zweimal täglich die Inhalation von 500 mcg-1000 mcg Fluticasonpropionat vor. Für Kinder ≥ 4 Jahre liegt die empfohlene Dosis bei 50 mcg-200 mcg zweimal täglich, wobei Tagesdosen über 200 mcg nicht langfristig eingesetzt werden sollen (⁴GSK, 2017) (⁵GSK, 2017; ⁶GSK, 2018).

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Laut Fachinformation wird Oxis Turbohaler 6 mcg (Formoterol) bei Asthma von Kindern und Jugendlichen (6 Jahre und älter) in der regulären Dosierung als zwei Inhalationen ein- bis zweimal täglich eingesetzt (⁷AZ, 2016). Die reguläre Dosierung von Oxis Turbohaler 12 mcg beträgt eine Inhalation ein- bis zweimal täglich (⁸AZ, 2016).

In der Behandlung von Asthma bronchiale liegt die Dosierempfehlung für Serevent Diskus (50 mcg) (Salmeterol) bei Kindern ≥ 4 Jahre bei zweimal täglich einer Inhalation (⁹GSK, 2018).

ICS/LABA Fixkombinationen

Für die Fixkombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat, zum Beispiel Viani 50 mcg/250 mcg bzw. 50 mcg/500 mcg, sieht die Fachinformation für Jugendliche Asthma-Patienten ≥ 12 Jahre zweimal täglich eine Inhalation vor. Für Kinder ≥ 4 Jahre ist lediglich die Stärke Viani 50 mcg/100 mcg zugelassen, welche bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale nicht angezeigt ist (¹⁰GSK, 2018).

Jugendliche Asthma Patienten ≥ 12 Jahre sollten laut Empfehlung der Fachinformation einmal täglich einmal mit der Fixkombination aus Vilanterol und Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg) inhalieren (¹¹GSK, 2018;¹²GSK, 2018).

Laut Fachinformation wird Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg (Budesonid/Formoterol) bei Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren für die regelmäßige Behandlung des Asthmas ein bis zwei Inhalationen zweimal täglich eingesetzt (¹³AZ, 2017). Für Symbicort Turbohaler 320 mcg/9 mcg sieht die Fachinformation eine Inhalation zweimal täglich vor (¹⁴AZ, 2017). Für Kinder ≥ 6 Jahre ist lediglich die niedrigste Stärke 80 mcg/4,5 mcg zugelassen, welche bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale nicht angezeigt ist (¹⁵AZ, 2017).

Orale Kortikosteroide (OCS)

Die oralen Kortikosteroide Prednison (z.B. Decortin) und Prednisolon (Decortin H) können laut Fachinformation bei Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit Asthma bronchiale zusätzlich zu Bronchodilatoren gegeben werden. Dabei ist die Höhe der Dosierung „abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten“. Initial werden relativ hohe Wirkstoffdosen verwendet, die dann im Laufe der Therapie auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis, die im Allgemeinen zwischen täglich 5 mg bis 15 mg liegt, reduziert werden sollen. „Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich“. Bei Kindern im Wachstumsalter wird besonders darauf hingewiesen, dass die Therapie „möglichst alternierend oder intermittierend“ erfolgen soll (¹⁶Merck, 2017;¹⁷Merck, 2017).

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Die laut Fachinformation empfohlene Tagedosis von Spiriva Respimat (Tiotropium) für Asthma Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren liegt bei 5 mcg. Dies entspricht der Inhalation von zwei Hüben einmal täglich (¹⁸BI, 2018).

Omalizumab

Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab (Xolair) bei Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren wird laut Fachinformation „anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichtes (kg) bestimmt“. Xolair wird dementsprechend alle 2 oder alle 4 Wochen verabreicht. Pro Verabreichung können 75 mg bis 600 mg Xolair benötigt werden (¹⁹Novartis, 2018;²⁰Novartis, 2018).

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN - Daten für eine Dosierungsempfehlung sind nicht verfügbar				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						
subkutane Injektion alle 4 Wochen										
subkutane Injektion alle 2 Wochen										

Abbildung 4: Dosierung von Xolair (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 bzw. 4 Wochen. (Eigene Darstellung nach ¹⁹Novartis, 2018 und ²⁰Novartis, 2018)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 4 Wochen	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche > 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche > 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 mcg bzw. 100 mcg bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich) <u>Jugendliche > 16 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 mcg bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365
ICS/LABA Fixkombinationen			
Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1 Inhalation zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Vilanterol/Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1 Inhalation einmal täglich (kontinuierlich)	365
Budesonid/Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1-2 Inhalationen zweimal täglich (kontinuierlich)	365
Orale Kortikosteroide (OCS)			
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-3 Tabletten einmal täglich (zeitlich begrenzt)	Patientenindividuell definiert
Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	1-3 Tabletten einmal täglich (zeitlich begrenzt)	Patientenindividuell definiert
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem	2 Inhalationen einmal täglich (kontinuierlich)	365

	eosinophilem Asthma		
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Eine Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) (in Zyklen)	13-26
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	13	1x 100 mg ¹ : 100 mg	13x 100 mg = 1.300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 2x täglich 0,4 mg: 0,8 mg <u>Jugendliche über 12 Jahre:</u> 2x täglich 0,4 mg bis 2x täglich 2x 0,4 mg: 0,8 mg - 1,6 mg	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 365x 0,8 mg = 292 mg <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 365x 0,8 mg = 292 mg 365x 1,6 mg = 584 mg 292 mg - 584 mg
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 1x täglich 200 mcg bis 2x täglich 400 mcg: 200 mcg - 800 mcg <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1x täglich 200 mcg bis 2x täglich	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren:</u> 365x 200 mcg = 73.000 mcg 365x 800 mcg = 292.000 mcg 73.000 mcg - 292.000 mcg <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 365x 200 mcg = 73.000 mcg 365x 1.600 mcg = 584.000 mcg 73.000 mcg - 584.000 mcg

			800 mcg: 200 mcg - 1.600 mcg	
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 mcg bzw. 100 mcg bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren:</u> 2x täglich 50 mcg bis 2x täglich 200 mcg: 100 mcg - 400 mcg <u>Jugendliche ≥ 16 Jahre:</u> 2x täglich 500 mcg bis 2x täglich 1.000 mcg: 1.000 mcg - 2.000 mcg	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren:</u> 365x 100 mcg = 36.500 mcg 365x 400 mcg = 146.000 mcg 36.500 mcg - 146.000 mcg <u>Jugendliche ≥ 16 Jahre:</u> 365x 1.000 mcg = 365.000 mcg 365x 2.000 mcg = 730.000 mcg 365.000 mcg - 730.000 mcg
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 mcg bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	1x täglich 12 mcg bis 2x täglich 12 mcg: 12 mcg - 24 mcg	365x 12 mcg = 4.380 mcg 365x 24 mcg = 8.760 mcg 4.380 mcg - 8.760 mcg
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	2x täglich 50 mcg: 100 mcg	365x 100 mcg = 36.500 mcg
ICS/LABA Fixkombinationen				
Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 2x täglich 50 mcg/250 mcg bis 2x täglich 50 mcg/500 mcg: 100 mcg/500 mcg - 100 mcg/1 mg	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 365x 50 mcg/250 mcg = 18.250 mcg/91.250 mcg 365x 50 mcg/500 mcg = 18.250 mcg/182.500 mcg 18.250 mcg/91.250 mcg - 18.250 mcg/182.500 mcg

Vilanterol/ Fluticasonfuorat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 1x täglich 92 mcg/22 mcg bis 1x täglich 184 mcg/22 mcg: 92 mcg/22 mcg - 184 mcg/22 mcg	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 365x 92 mcg/22 mcg = 33.580 mcg/8.030 mcg 365x 184 mcg/22 mcg = 67.160 mcg/8.030 mcg 33.580 mcg/8.030 mcg - 67.160 mcg/8.030 mcg
Budesonid/ Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 2x täglich 160 mcg/4,5 mcg bis 2x täglich 2x 320 mcg/9 mcg: 320 mcg/9 mcg - 1.280 mcg/36 mcg	<u>Jugendliche ≥ 12 Jahre:</u> 365x 320 mcg/9 mcg = 116.800 mcg/3.285 mcg 365x 1.280 mcg/36 mcg = 467.200 mcg/13.140 mcg 116.800 mcg/3.285 mcg - 467.200 mcg/13.140 mcg
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patientenindividuell definiert	1x täglich 1x 5 mg bis 1x täglich 3x 5 mg: 5 mg - 15 mg	Patientenindividuell definiert (je nach benötigte Dauer der Behandlung)
Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patientenindividuell definiert	1x täglich 1x 5 mg bis 1x täglich 3x 5 mg: 5 mg - 15 mg	Patientenindividuell definiert (je nach benötigte Dauer der Behandlung)
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	365	1x täglich 2x 2,5 mcg: 5 mcg	365x 5 mcg = 1.825 mcg

Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	13-26	75 mg alle 4 Wochen - 600 mg alle 2 Wochen: 75 mg - 600 mg	13 Zyklen x 75 mg = 975 mg 26 Zyklen x 600 mg = 15.600 mg 975 mg - 15.600 mg
¹ Mepolizumab wird aus 100 mg Pulver zu einer 1 ml Injektionslösung rekonstituiert. Jede Durchstechflasche soll für einen einzelnen Patienten verwendet werden. Für Kinder von 6 bis 11 Jahre wird entsprechend 0,4 ml injiziert, nicht verwendete Lösung soll verworfen werden (¹ EMA, 2018)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus ICS (Beclometason, Budesonid, Fluticasonpropionat), LABA (Formoterol, Salmeterol), ICS/LABA Fixkombinationen (Salmeterol/Fluticasonpropionat, Vilanterol/Fluticasonfuroat, Budesonid/Formoterol), OCS (Prednison, Prednisolon), LAMA (Tiotropium) und Omalizumab wurden den Fachinformationen der jeweiligen Hersteller entnommen. Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient wurden die niedrigsten und die höchsten täglichen Erhaltungsdosen für die Indikation des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren aus den jeweiligen Fachinformationen berücksichtigt (¹EMA, 2018;²Orion, 2017;³MEDA, 2017;⁴GSK, 2017;⁵GSK, 2017;⁶GSK, 2018;⁷AZ, 2016;⁸AZ, 2016;⁹GSK, 2018;¹⁰GSK, 2018;¹¹GSK, 2018;¹²GSK, 2018;¹³AZ, 2017;¹⁴AZ, 2017;¹⁶Merck, 2017;¹⁷Merck, 2017;¹⁸BI, 2018;¹⁹Novartis, 2018;²⁰Novartis, 2018). Hierbei wurden ausschließlich die Wirkstärken herangezogen, die in der Behandlung der für das vorliegende Dossier relevante Altersgruppen eingesetzt werden. Der Verbrauch wird ebenfalls differenziert, falls unterschiedliche Dosierungen für Kinder und Jugendliche empfohlen werden. Die entnommenen täglichen Verbrauchsspannen wurden jeweils mit 365 Tagen multipliziert, um den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient zu ermitteln.

Für die oralen Kortikosteroide wird die Einnahme einer täglichen Erhaltungsdosis zwischen 5 mg und 15 mg angenommen. Dies entspricht den Empfehlungen aus den Fachinformationen zu Prednison und Prednisolon. In diesen wird ausgeführt, dass die Höhe der Dosierung einerseits von der Art und Schwere der Erkrankung sowie vom individuellen Ansprechen des Patienten abhängig ist, andererseits speziell bei chronischen Erkrankungen oft eine Langzeitbehandlung mit einer niedrigen Erhaltungsdosis erforderlich ist. Diese niedrige Erhaltungsdosis liegt laut Fachinformation im Allgemeinen zwischen 5 mg und 15 mg Prednison bzw. Prednisolon täglich (¹⁶Merck, 2017;¹⁷Merck, 2017). Dem G-BA Beschluss vom 21. Juli 2016 zu Mepolizumab folgend, wird auf Angaben zur Behandlungsdauer und zur

Anzahl der Behandlungen verzichtet. Stattdessen wird darauf verwiesen, dass diese aufgrund fehlender einheitlicher oder empfohlener Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ausfallen (²¹G-BA, 2016).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mepolizumab Nucala 100 mg, 1St. PZN: 11 329 803	1.425,50 ^a	1.345,41 [1,77 ^b , 78,32 ^c]
Mepolizumab Nucala 100 mg, 3St. PZN: 11 329 849	4.171,30 ^a	3.934,58 [1,77 ^b , 234,95 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Inhalative Kortikosteroide (ICS)		
Beclometason Beclomet Easyhaler 0,4 mg Inhalationspulver PZN: 09 923 427	37,91 ^d	34,01 [1,77 ^b , 2,13 ^c]
Budesonid Novopulmon Novolizer 200 mcg Pulver zur Inhalation PZN: 04972941	67,66 ^d	61,41 [1,77 ^b , 4,48 ^c]
Budesonid Novopulmon Novolizer 400 mcg Pulver zur Inhalation PZN: 06 966 117	63,53 ^d	57,60 [1,77 ^b , 4,16 ^c]
Fluticasonpropionat Flutide mite 50 mcg Dosier- Aerosol PZN: 07 123 987	18,40 ^d	16,04 [1,77 ^b , 0,59 ^c]
Fluticasonpropionat Flutide mite Diskus 100 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 00 240 388	22,91 ^d	20,20 [1,77 ^b , 0,94 ^c]
Fluticasonpropionat Flutide forte 250 mcg Dosier- Aerosol PZN: 07 534 213	51,68 ^d	49,69 [1,77 ^b , 3,22 ^c]
Fluticasonpropionat Flutide forte Diskus 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	45,22 ^d	40,74 [1,77 ^b , 2,71 ^c]

PZN: 00 240 402		
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol OXIS Turbohaler 6 mcg Inhalationspulver PZN: 08 859 041	63,70 ^d	57,76 [1,77 ^b , 4,17 ^c]
Formoterol OXIS Turbohaler 12 mcg Inhalationspulver PZN: 08 859 058	83,67 ^d	76,15 [1,77 ^b , 5,75 ^c]
Salmeterol Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 08 652 498	66,02 ^d	59,90 [1,77 ^b , 4,35 ^c]
ICS/LABA Fixkombinationen		
Salmeterol/ Fluticasonpropionat Viani Diskus 50 mcg/250 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 03 180 793	99,97 ^d	91,16 [1,77 ^b , 7,04 ^c]
Salmeterol/ Fluticasonpropionat Viani Diskus 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 03 180 818	133,59 ^d	122,12 [1,77 ^b , 9,70 ^c]
Vilanterol/Fluticasonfuroat Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 02 359 981	104,99 ^d	95,78 [1,77 ^b , 7,44 ^c]
Vilanterol/Fluticasonfuroat Relvar Ellipta 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation PZN: 02 360 754	137,09 ^d	125,35 [1,77 ^b , 9,97 ^c]
Budesonid/Formoterol Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg PZN: 04 968 201	197,85 ^d	181,30 [1,77 ^b , 14,78 ^c]
Budesonid/Formoterol Symbicort Turbohaler 320 mcg/9 mcg PZN: 04 968 218	181,69 ^d	166,42 [1,77 ^b , 13,50 ^c]

Orale Kortikosteroide (OCS)		
Prednison Decortin 5 mg Tabletten PZN: 00 262 763	16,41 ^d	14,21 [1,77 ^b , 0,43 ^c]
Prednisolon Decortin H 5 mg Tabletten PZN: 00 263 047	15,10 ^d	13,00 [1,77 ^b , 0,33 ^c]
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)		
Tiotropium Spiriva Respimat 2,5 mcg Lösung zur Inhalation PZN: 04 913 625	176,26 ^a	165,17 [1,77 ^b , 9,32 ^c]
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab Xolair 75 mg Injektionslösung PZN: 09 943 625	268,21 ^a	252,20 [1,77 ^b , 14,24 ^c]
Omalizumab Xolair 150 mg Injektionslösung PZN: 09 175 149	4.926,09 ^a	4.646,26 [1,77 ^b , 278,06 ^c]
^a Taxe-Verkaufspreis ^b Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach §130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b ^d Festbetrag		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 31.07.2018 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (²²Lauer Fischer GmbH, 2018). Es werden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem Asthma vorliegt.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung (²³GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%. Bei festbetragsregulierten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Mepolizumab

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 1St., PZN: 11329803 beträgt 1.425,50€. Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (78,32€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 1.345,41€.

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 3St., PZN: 11329849 beträgt 4.171,30€. Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (234,95€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 3.934,58€.

ICS

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Beclomet Easyhaler 400 mcg beläuft sich auf 37,91€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (2,13€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 34,01€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Novopulmon 200 mcg beläuft sich auf 67,66€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,48€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 61,41€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Novopulmon 400 mcg beläuft sich auf 63,53€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,16€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 57,60€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide mite 50 mcg Diskus beläuft sich auf 18,40€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,59€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 16,04€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide mite 100 mcg Diskus beläuft sich auf 22,91€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,94€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 20,20€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide forte 250 mcg Diskus beläuft sich auf 51,68€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,22€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 49,69€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide forte 500 mcg Diskus beläuft sich auf 45,22€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs.

3b SGB V (2,71€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 40,74€.

LABA

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Oxis Turbohaler 6 mcg beläuft sich auf 63,70€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,17€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 57,76€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Oxis Turbohaler 12 mcg beläuft sich auf 83,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,75€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 76,15€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Serevent Diskus 50 mcg beläuft sich auf 66,02€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,35€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 59,90€.

ICS/LABA Fixkombinationen

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Viani 50 mcg/250 mcg beläuft sich auf 99,97€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (7,04€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 91,16€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Viani 50 mcg/500 mcg beläuft sich auf 133,59€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (9,70€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 122,12€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg beläuft sich auf 104,99€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (7,44€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 95,78€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Relvar Ellipta 184 mcg/22 mcg beläuft sich auf 137,09€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (9,97€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 125,35€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg beläuft sich auf 197,85€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (14,78€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 181,30€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Symbicort Turbohaler 320 mcg/9 mcg beläuft sich auf 181,69€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (13,50€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 166,42€.

OCS

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Decortin 5 mg beläuft sich auf 16,41€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,43€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 14,21€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Decortin H 5 mg beläuft sich auf 15,10€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (0,33€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 13,00€.

LAMA

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Spiriva Respimat 2,5 mcg beläuft sich auf 176,26€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 SGB V (9,32€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 165,17€.

Omalizumab

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Xolair 150 mg beläuft sich auf 268,21€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 SGB V (14,24€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 252,20€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Xolair 75 mg beläuft sich auf 4.926,09€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 SGB V (278,06€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 4.646,26€.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 mcg bzw. 100 mcg bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 mcg bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem	Keine	0	0

	eosinophilem Asthma			
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
ICS/LABA Fixkombinationen				
Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Vilanterol/Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid/Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Gesamt-Serum-IgE-Test	Einmalig, vor Behandlungsbeginn	Einmalig, vor Behandlungsbeginn

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus ICS (Beclometason, Budesonid, Fluticasonpropionat), LABA (Formoterol, Salmeterol), ICS/LABA Fixkombinationen (Salmeterol/Fluticasonpropionat, Vilanterol/Fluticasonfuroat, Budesonid/Formoterol), LAMA (Tiotropium) und OCS (Prednison, Prednisolon) ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (¹EMA, 2018; ²Orion, 2017; ³MEDA, 2017; ⁴GSK, 2017; ⁵GSK, 2017; ⁶GSK, 2018; ⁷AZ, 2016; ⁸AZ, 2016; ⁹GSK, 2018; ¹⁰GSK, 2018; ¹¹GSK, 2018; ¹²GSK, 2018; ¹³AZ, 2017; ¹⁴AZ, 2017; ¹⁶Merck, 2017; ¹⁷Merck, 2017; ¹⁸BI, 2018).

Aus der Fachinformation zu Omalizumab geht hervor, dass die Behandlung mit Xolair nur bei Patienten in Betracht gezogen werden sollte, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Weiterhin ist Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Xolair in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes und des Körpergewichtes zu bestimmen. Der Serum-IgE-Spiegel muss vor Behandlungsbeginn mit Hilfe eines Gesamt-Serum-IgE-Tests (EBM-Ziffer 32426) ermittelt werden. Eine erneute Bestimmung des Serum-IgE-Spiegels sollte nur dann für eine Dosisfestsetzung erfolgen, wenn die Behandlung mit Xolair für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde (¹⁹Novartis, 2018; ²⁰Novartis, 2018). Dementsprechend wird die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf einmalig vor Behandlungsbeginn festgelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE (EBM-Ziffer 32426)	4,60

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) unter der Nummer 32426 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 4,60€ zugeordnet (²⁴KBV, 2018).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 mcg bzw. 100 mcg bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 mcg bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0

Pulver zur Inhalation)	refraktärem eosinophilem Asthma			
ICS/LABA Fixkombinationen				
Salmeterol/ Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Vilanterol/ Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Budesonid/ Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Keine	0	0
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw.	Kinder und Jugendliche im Alter	Gesamt-Serum-IgE-Test	Einmalig 4,60€	Einmalig 4,60€/Patient ^a

150 mg Injektionslösung)	von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	(EBM-Ziffer 32426)		
<p>^a Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab werden in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes und des Körpergewichtes bestimmt. Es fallen daher einmalige Kosten von 4,60€ zur Bestimmung des Serum-IgE-Spiegels an. Da aber keine regelhafte Verordnung der Leistungen besteht, werden diese gemäß Bewertung des G-BA (²¹G-BA, 2016) nicht weiter berücksichtigt.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	17.049,85 ^b	47.927.117,76 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (z.B. Beclomet Easyhaler 0,4 mg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren^c:</u> 248,28 <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre^d:</u> 248,28 - 496,55	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren^c:</u> 331.448,07 <u>Jugendliche ≥ 12 Jahre^d:</u> 366.454,94 - 732.909,88
Budesonid (z.B. Novopulmon Novolizer 200 mcg bzw. 400 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren^c:</u> 37,36 - 140,17 <u>Jugendliche über 12 Jahren^d:</u> 37,36 - 280,34	<u>Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren^c:</u> 49.870,41 - 187.126,49 <u>Jugendliche über 12 Jahren^d:</u> 55.137,62 – 413.780,82
Fluticasonpropionat (z.B. Flutide Diskus 50 mcg bzw. 100 mcg bzw. 250 mcg bzw. 500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren ^e : 97,60 - 245,73 Jugendliche ≥ 16 Jahre ^f : 123,92 - 247,85	Kinder von ≥ 6 bis < 16 Jahren ^e : 223.987,39 - 563.944,83 Jugendliche ≥ 16 Jahre ^f : 63.944,87 - 127.889,73
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z.B. Oxis Turbohaler 6 mcg bzw. 12 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	234,25 - 308,83 ^b	658.479,58 - 868.134,13 ^b
Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	364,37 ^b	1.024.254,06 ^b

ICS/LABA Fixkombinationen			
Salmeterol/Fluticasonpropionat (z.B. Viani Diskus 50 mcg /250 mcg bzw. 50 mcg /500 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 369,71 - 495,28	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 545.694,31 - 731.025,90
Vilanterol/Fluticasonfuroat (Relvar Ellipta 92 mcg/22 mcg bzw. 184 mcg/22 mcg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 388,46 - 508,35	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 573.367,26 - 750.321,16
Budesonid/Formoterol (z.B. Symbicort Turbohaler 160 mcg/4,5 mcg bzw. 320 mcg/9 mcg Pulver zur Inhalation)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 367,64 - 1.349,84	Jugendliche ≥ 12 Jahre ^d : 542.630,86 - 1.992.358,16
Orale Kortikosteroide (OCS)			
Prednison (z.B. Decortin 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich
Prednisolon (z.B. Decortin H 5 mg Tabletten)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich	Patienten-individuell definiert, daher keine Angabe möglich
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 mcg)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	669,86 ^b	1.882.965,53 ^b
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung)	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	3.278,60 - 48.321,10 ^b	9.216.144,60 - 135.830.623,34 ^b
<p>^a Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Unter- und Obergrenze) wurde jeweils die günstigste Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden behandlungsrelevanten Dosierungen herangezogen</p> <p>^b Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Für diese Zielpopulation kommen 2.811 GKV-Versicherte in Frage (Mittelwert).</p> <p>^c Entsprechend dem Ausgabenprofil der GKV (²⁵BVA, 2015) sind 47,5% der Kinder im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren. Umgerechnet kommen für diese Teilpopulation 1.335 GKV-Versicherte in Frage.</p> <p>^d Entsprechend dem Ausgabenprofil der GKV (²⁵BVA, 2015) sind 52,5% der Kinder im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren. Umgerechnet kommen für diese Teilpopulation 1.476 GKV-Versicherte in Frage.</p> <p>^e Entsprechend dem Ausgabenprofil der GKV (²⁵BVA, 2015) sind 81,7% der Kinder im Alter von ≥ 6 und < 16</p>			

Jahren. Umgerechnet kommen für diese Teilpopulation 2.295 GKV-Versicherte in Frage.

^f Entsprechend dem Ausgabenprofil der GKV (²⁵BVA, 2015) sind 18,3% der Kinder im Alter von ≥ 16 und < 18 Jahren. Umgerechnet kommen für diese Teilpopulation 516 GKV-Versicherte in Frage.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der GINA Leitlinie bzw. der S2K Leitlinie erfolgt die Behandlung des Asthmas in einem Stufenschema (²⁶Buhl, et al., 2017;²⁷GINA, 2018). Mepolizumab kommt bei Patienten der Stufe 5 zum Einsatz, die zusätzlich zur Standardtherapie mit oralen Steroiden und/oder Omalizumab (Xolair) behandelt werden bzw. bei Patienten der Stufe 4, die mit der derzeit verfügbaren Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag für Kinder und Jugendliche zur Verfügung stehen, wird für diese Population auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. In den Studien MENSA, SIRIUS, MUSCA, COSMOS, 201312 und OSMO brachen keine jugendlichen Mepolizumab Patienten die Therapie vorzeitig wegen UE ab. In der Studie 200363 haben 4% (n=1) der Kinder während Part A die Studie wegen UE abgebrochen, während in Part B kein Kind die Therapie vorzeitig wegen UE abgebrochen hat (vgl. Kapitel 4.3.1.3.1.9.3 und Kapitel 4.3.2.3.3.6.3). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesen Werten ausgegangen.

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Im Regelfall findet die Verordnung von Mepolizumab im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Das zu bewertende Arzneimittel besitzt weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können. Ferner entstehen dem System der GKV durch das zu bewertende

Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein sehr geringer Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit Mepolizumab behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), den Fachinformationen, den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung vom Mepolizumab, der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und eigene Berechnungen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (nach Indikationserweiterung) (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2018 30.07.2018.
2. Orion, Orion Pharma. Fachinformation Beclomet Easyhaler 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014415>.
3. MEDA, MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Novopulmon® 200 Mikrogramm Novolizer® Novopulmon® 400 Mikrogramm Novolizer® 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020199>.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide® Diskus® 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007578>.
5. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol 2017 19.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004359>.
6. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol 2018 19.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001244>.
7. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2016 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000916>.
8. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2016 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000913>.
9. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004526>.
10. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani Diskus 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005172>.

11. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015000>.

12. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021197>.

13. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006746>.

14. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation 2017 31.07.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007354>.

15. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation 2017 31.07.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007991>.

16. Merck, Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000524>.

17. Merck, Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H Tabletten 2017 17.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000525>.

18. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva® Respimat® 2018 31.07.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>.

19. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015114>.

20. Novartis. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

21. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

Mepolizumab 2016 13.08.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschluesse>.

22. Lauer Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe (Nucala) 2018 06.08.2018. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

23. GKV-SV, GKV-Spitzenverband; DAV, Deutscher Apotheker Verband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. 2013 20.06.2013.

24. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2018 2018 02.08.2018. Available from: http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398.

25. BVA, Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofil 2015 2015 03.08.2108. Available from: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

26. Buhl R; Bals R; Baur X; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registriernummer 020-009) 2017 12.06.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.

27. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 2018 12.03.2018. Available from: <http://ginasthma.org/download/832/>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) (¹EMA, 2018).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden“ (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2018).

„Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten überprüft werden“ (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2018).

„Nucala ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es kann in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert werden. Das Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert werden“ (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2018).

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für Diagnostik von Mepolizumab.

Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen

„Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten überprüft werden“ (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2018).

Dosierung und Art der Anwendung, (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2018)

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 40 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung von Nucala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde durch begrenzte Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ermittelt und durch Modellierungs- und Simulationsdaten unterstützt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Nucala ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es kann in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert werden.

Das Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert werden und die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Jede Durchstechflasche von Nucala soll für einen einzelnen Patienten verwendet werden und jeglicher Rest in der Durchstechflasche ist zu verwerfen.“

Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3, ¹EMA, 2018)

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4, ¹EMA, 2018)

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

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

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

Nach Beginn der Therapie mit Nucala wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.

Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Nucala traten akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie), auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Parasitäre Infektionen

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.“

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (siehe Abschnitt 4.5, ¹EMA, 2018)

„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450 Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.“

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6, ¹EMA, 2018)„Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.

Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.

Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.

Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7, ¹EMA, 2018)

„Nucala hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8, ¹EMA, 2018)„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene und Jugendliche

In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 896 erwachsene und 19 jugendliche Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma erhielten in drei placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen entweder eine subkutane oder intravenöse Dosis von Mepolizumab. In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen der beiden placebokontrollierten Studien bei Patienten aufgeführt, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**</i>	<i>Häufig Selten</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Sehr häufig</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Nasale Kongestion</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Schmerzen im Oberbauch</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Ekzem</i>	<i>Häufig</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<i>Rückenschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber</i>	<i>Häufig</i>

* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4.

** Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung

*** Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei placebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle mit Mepolizumab 100 mg subkutan 8 % und mit Placebo 3 %. Diese Ereignisse waren alle nicht schwerwiegend, von leichter bis mäßiger Intensität und die Mehrzahl klang innerhalb von wenigen Tagen wieder ab. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung und im Zeitraum der ersten 3 Injektionen auf. Für nachfolgende Injektionen wurden weniger Ereignisse berichtet. Die am häufigsten berichteten Manifestationen beinhalteten Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Juckreiz und Brennen.

Kinder und Jugendliche

Bei insgesamt 37 Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren), die an vier placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen teilnahmen (25 davon mit intravenöser oder subkutaner Behandlung mit Mepolizumab), sowie bei insgesamt 36 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 11 Jahren), die Mepolizumab subkutan für 12 Wochen in einer offenen, unkontrollierten Studie erhielten, war das Nebenwirkungsprofil ähnlich dem bei Erwachsenen beobachteten. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert.“

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9, ¹EMA, 2018)

„Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Mepolizumab vor.

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

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

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (siehe Abschnitt 6.4 und 6.3, ¹EMA, 2018)

„Unter 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde bei Aufbewahrung unter 30 °C für 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt eine mikrobielle Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution in der Verantwortung des Anwenders.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6, ¹EMA, 2018)

„Nucala enthält kein Konservierungsmittel, die Rekonstitution sollte daher unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Anweisungen zur Rekonstitution für jede Durchstechflasche

1. Der Inhalt der Durchstechflasche wird mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, wobei vorzugsweise eine 2- bis 3 ml Spritze und eine 21 Gauge Kanüle verwendet werden. Das sterile Wasser sollte senkrecht auf das Zentrum des lyophilisierten Kuchens gegeben werden. Die Durchstechflasche wird während der Rekonstitution bei Raumtemperatur gehalten und in 15 sekündigen Abständen 10 Sekunden lang vorsichtig in einer kreisförmigen Bewegung geschwenkt, bis sich das Pulver gelöst hat.

Hinweis: Die rekonstituierte Lösung darf während der Rekonstitution nicht geschüttelt werden, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann. Die Rekonstitution ist normalerweise innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe des sterilen Wassers abgeschlossen, kann aber auch länger dauern.

2. Wird zur Rekonstitution von Nucala ein mechanisches Gerät zum Vermischen verwendet, kann die Rekonstitution bei einer Geschwindigkeit von 450 U/min für höchstens 10 Minuten durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine Geschwindigkeit von 1000 U/min für höchstens 5 Minuten gewählt werden.

3. Nach der Rekonstitution muss Nucala vor Gebrauch einer Sichtprüfung auf Partikel und Klarheit unterzogen werden. Die Lösung sollte klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun und frei von sichtbaren Partikeln sein. Kleine Luftbläschen sind jedoch zu erwarten und zulässig. Falls sich Partikel in der Lösung befinden oder die Lösung trübe oder milchig erscheint, darf die Lösung nicht verwendet werden.

4. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, muss sie:

- vor Sonnenlicht geschützt werden
- unter 30 °C gelagert und nicht eingefroren werden
- verworfen werden, wenn sie nicht innerhalb von 8 Stunden nach der Rekonstitution verwendet wird.

Anweisungen zur Verabreichung der 100 mg Dosis

1. Bei subkutaner Anwendung sollte vorzugsweise eine 1 ml Polypropylenspritze mit einer Einwegkanüle von 21 Gauge bis 27 Gauge x 13 mm verwendet werden.

2. Kurz vor der Verabreichung wird 1 ml der rekonstituierten Nucala Lösung entnommen. Die rekonstituierte Lösung während des Verfahrens nicht schütteln, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann.

3. Die 1 ml Injektion (entsprechend 100 mg Mepolizumab) wird subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke verabreicht.

Anweisungen zur Verabreichung der 40 mg Dosis

1. Bei subkutaner Anwendung sollte vorzugsweise eine 1 ml Polypropylenspritze mit einer Einwegkanüle von 21 Gauge bis 27 Gauge x 13 mm verwendet werden.
2. Kurz vor der Verabreichung werden 0,4 ml der rekonstituierten Nucala Lösung entnommen. Die rekonstituierte Lösung während des Verfahrens nicht schütteln, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann. Die restliche Lösung ist zu entsorgen.
3. Die 0,4 ml Injektion (entsprechend 40 mg Mepolizumab) wird subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke verabreicht.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (¹EMA, 2018).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Version 3.1) vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.1.4 *Summary Table of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren (²EU, 2018).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Mepolizumab (Nucala) umgesetzt sind (¹EMA, 2018).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „*VI.1.4 Summary table of risk minimisation measures*“ des Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan; in kursiver Schrift sind die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Nucala eingefügt.)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen und nicht-allergische Reaktionen	<i>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, und in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Immunogenität	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften, die das Potential für Immunogenität bei Nucala beschreiben.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Veränderungen in der Immunantwort (Infektionen)	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.8, Unerwünschte Wirkungen, betreffend die Häufigkeit von verbreiteten Infektionen in Verbindung mit Nucala. Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, gibt den Verordnern Hinweise betreffend die adäquate Anwendung von Nucala bei Patienten mit Helmintheninfektionen.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Veränderungen in der Immunantwort (Malignitäten)	<i>Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Veränderungen in der kardiovaskulären Sicherheit	<i>Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Verstärktes Auftreten von Symptomen nach Beendigung der Behandlung	<i>Keine Maßnahmen vorgeschlagen; wird durch routinemäßige, proaktive Pharmakovigilanz abgedeckt.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	<i>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, der Fachinformation unterrichtet die Verordner über die nicht-klinischen Toxizitätsdaten, die über Nucala verfügbar sind.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

Begrenzte Daten bei Patienten <18 Jahre	<i>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, in Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Begrenzte Daten bei älteren Patienten	<i>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Patienten mit parasitären Erkrankungen oder mit einem hohen Risiko von parasitären Infektionen	<i>Fachinformation Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, gibt den Verordnern Hinweise betreffend die adäquate Anwendung von Nucala bei Patienten mit Helmintheninfektionen.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
Begrenzte Daten aus der Langzeit-Sicherheitsbeobachtung der 100 mg subkutan Dosis	<i>Fachinformation Abschnitt 4.8, Unerwünschte Wirkungen, unterrichtet Verordner über Nebenwirkungen in Verbindung mit Nucala aus klinischen Prüfungen mit einer Dauer von bis zu 52 Wochen.</i> <i>Fachinformation Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften, klinische Wirksamkeit, beschreibt die Dauer der Exposition von Nucala.</i>	Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Mepolizumab benannten hinausgehen, bekannt (¹EMA, 2018).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation (Anhang I, Anhang IIB-C und Anhang IIIB der aktuellen Produktinformationstexte) von Mepolizumab für die Informationsbeschaffung herangezogen (¹EMA, 2018). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: 3.1) bei der Informationsbeschaffung verwendet (²EU, 2018).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (nach Indikationserweiterung) (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2018 30.07.2018.
2. EU, European Union. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan for Nucala (Mepolizumab). 2018 28.06.2018.