



(20455) NUCALA, GlaxoSmithKline AG

Definitive Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

1 Zulassung Swissmedic

NUCALA wurde von Swissmedic per 7. April 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Nucala ist angezeigt als Zusatztherapeutikum bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

- *mindestens zwei Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten unter aktueller Standardtherapie (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzliche Erhaltungstherapie) und/oder Notwendigkeit zur Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.*
- *Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.15 G/L* (entspricht ≥ 150 Zellen/ μ L) bei Behandlungsbeginn oder von ≥ 0.3 G/L (entspricht ≥ 300 Zellen/ μ L) in den vorausgegangenen 12 Monaten.*

** Für genauere Angaben zur Patientenpopulation siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen», Klinische Wirksamkeit und Sicherheit.*

Nucala sollte nur von Ärzten angewendet werden, welche mit der Behandlung von schwerem Asthma vertraut sind.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Verwendete Abkürzungen:

- MEP = Mepolizumab
- ICS = inhalative Kortikosteroide
- OCS = orale Kortikosteroide
- LABA = langwirksamer Beta-Agonist
- AE = adverse event
- SAE = serious adverse event
- UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Im Rahmen der befristeten Aufnahme wurden folgende Studien berücksichtigt:

Studie 1 – DREAM – MEA112997 – Pavord ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380:654-59

Die in dieser Studie untersuchten Dosisstärken und die Applikationsart (i.v.) entsprechen nicht dem angemeldeten Arzneimittel (100mg; s.c.). Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/ μ l in der Voruntersuchungsphase bzw. von >300 Zellen/ μ l in den vorausgegangenen 12 Monaten als Biomarker herangezogen werden können, um voraussagen, welche Patienten von einer Behandlung profitieren können. Allerdings wurden bei einem Drittel der so ausgewählten Patienten auch unter Placebo während der einjährigen Behandlungsphase keine Exazerbationen mehr beobachtet.

Studie 2 – MENSA – MEA115588 - Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371:1198-207

Die Randomisierung erfolgte zu einer Behandlung mit 75mg MEP (i.v.) oder 100mg MEP (s.c.) oder Placebo alle 4 Wochen für die Dauer von 32 Wochen.

Alle Patienten waren mit hochdosierten ICS vorbehandelt, wobei $\geq 85\%$ zusätzlich einen zweiten Controller benutzten (rund 90% der Patienten erhielten eine Therapie mit ICS/LABA). Rund 24% der Patienten erhielten eine Dauerbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (im Durchschnitt 13.2mg Prednison).

Primärer Endpunkt: Häufigkeit klinisch relevanter Exazerbationen

	MEP 100mg s.c.	Placebo
Exazerbationen/Jahr	0.83	1.74
	Senkung um 53%, p<0.001	

Sekundäre Endpunkte

	MEP 100mg s.c.	Placebo
Häufigkeit von Exazerbationen mit erforderlicher Hospitalisierung/Notfallbehandlung		
Exazerbationen/Jahr	0.08	0.20
	Senkung um 61%, p=0.015	
Häufigkeit hospitalisationsbedürftiger Exazerbationen		
Exazerbationen/Jahr	0.03	0.10
	Senkung um 69%, p=0.034	
FEV1 (ml) vor Bronchodilatator nach 32 Wochen		
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert	183	86
	Differenz 98ml, p=0.03	
St. George's Resp. Questionnaire (SGRQ) nach 32 Wochen		
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert	-16.0	-9.0
	Differenz -7.0 (klinisch relevante Änderung: > 4 Punkte), p<0.001	

Studie 3 – SIRIUS – MEA115575 – Bel EH et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014; 371:1189-1197

Primärer Endpunkt: Reduktion der oralen Glukokortikoid-Dosis gegenüber der Ausgangsdosis nach 20-24 Wochen

Die Wahrscheinlichkeit einer Glukokortikoid-Dosisreduktion war unter MEP 2.39-mal höher als unter Placebo (95% CI 1.25-4.56; p=0.008). Eine 90-100%ige Dosisreduktion erreichten 23% (MEP) vs. 11% (Placebo) der Patienten.

Sekundäre Endpunkte:

Unter Mepolizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine mindestens 50% Reduktion der Steroiddosis (54% unter MEP vs. 33% unter Placebo) und eine Reduktion der täglichen Steroiddosis auf 5 mg oder weniger (54% unter MEP vs. 32 % unter Placebo). Die mediane Reduktion der Steroiddosis betrug mit MEP 50%, während unter Placebo die mediane Reduktion 0% betrug.

Im Rahmen der definitiven Aufnahme wurden zusätzlich folgende Studien berücksichtigt:

Studie 4 – COSMOS – Lugogo et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. Clin. Therapeutics 2016; 38(9), 2058-20709

Es wurden 651 Patienten in die Studie eingeschlossen, die vorher in den Studien MENSA und SIRIUS behandelt wurden.

Intervention: MEP 100mg s.c. alle 4 Wochen für 52 Wochen

Primärer Endpunkt:

Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von MEP 100mg s.c. bei Langzeitbehandlung

- 10% der Patienten schieden aus der Studie aus (Gründe u.a. fehlendes Ansprechen 3%, AEs 2%)
- Keine tödlichen SAEs, keine MEP-bedingte Anaphylaxie

- Art und Häufigkeit der AEs und SAEs waren ähnlich bei den Patienten die in der Studie zuvor mit MEP bzw. mit Placebo behandelt wurden
- AEs: 86% der Patienten
Häufigste AE: Nasopharyngitis 30%, Infektion des oberen Respirationstraktes 16%, Verschlechterung oder Exazerbation des Asthmas 14%
19% der AEs wurden in Zusammenhang mit MEP gebracht
- SAEs: bei 16% der Patienten
Häufigste SAEs: Verschlechterung oder Exazerbation des Asthmas 6%, Pneumonie <1% atriale Fibrillation <1%
<1% der SAEs wurden in Zusammenhang mit MEP gebracht

Sekundäre Endpunkte:

- Beständigkeit des Ansprechens (nicht präspezifizierter Endpunkt, Post-hoc-Analyse bei Patienten die beide Studien beendeten (MENSA/SIRIUS + COSMOS):
Das Ansprechen bezogen auf die Exazerbationsraten und die Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis aus den Studien MENSA und SIRIUS bei Patienten die in diesen Studien mit MEP behandelt wurden, wurde aufrechterhalten.
- ACQ-5 (5-item Asthma-Control-Questionnaire) und FEV1 :
Die Verbesserungen in den vorangehenden Studien für bereits mit MEP behandelte Patienten konnten aufrechterhalten werden, bei den zuvor mit Placebo behandelten Patienten wurden Verbesserungen erzielt.

Studie 5 – MUSCA – Chupp et al. Efficacy of Mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase IIIb trial. Lancet 2017; 5: 390-400

Design: randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallel-Gruppen, Multicenter- Phase III Studie

Intervention: 1:1 Randomisierung zu MEP 100mg s.c. oder Placebo, alle 4 Wochen für 24 Wochen

Primärer Endpunkt:

Mittlere Änderung von Baseline bis Woche 24 im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in der mITT-Population (551 Patienten):

-15.6 vs. -7.9 Punkte (Differenz -7.7 (95% CI -10.5 bis -4.9; p<0.0001) (klinisch relevante Änderung bei > 4 Punkten Differenz)

Sekundäre Endpunkte:

Sicherheit

70% (MEP) bzw. 74% (Placebo) der Patienten berichteten AEs. Die häufigsten waren Kopfschmerzen (45% vs. 59%) und Nasopharyngitis (11% vs. 17%). 5% (MEP) bzw. 8% (Placebo) hatten eine SAE (am häufigsten Asthma 1% vs. 3%).

Responder Rate SGRQ:

Im Vergleich zu Placebo wiesen unter MEP signifikant mehr Probanden eine klinisch relevante Veränderung im SGRQ Gesamtwert von ≥ 4.0 Punkten auf (SGRQ Responders 73% in der MEP-Gruppe vs. 55% im Placeboarm).

Lungenfunktion:

Patienten im MEP-Arm zeigten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung zur Baseline in den gemessenen prä-bronchodilatatorischen Lungenfunktionsparametern prä-FEV1, prä-FVC und prä-FEF25-75.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen (UAW) während der Behandlung Kopfschmerzen (20%), Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen. Das Sicherheitsprofil war über alle Behandlungsgruppen hinweg ähnlich, mit Ausnahme der Reaktionen an der Injektionsstelle, die im Vergleich zu Placebo (3%) in der Gruppe mit MEP 100mg s.c. häufiger (8%) auftraten. Reaktionen an der Injektionsstelle traten v.a. bei den ersten 3 Injektionen auf.

In Studie 2 traten schwere UAW (inkl. Asthma-Probleme) bei 8% der mit MEP s.c. behandelten Patienten auf und bei 14% der mit Placebo behandelten Patienten. Als arzneimittelbezogene UAW wurden in beiden Studien-Armen 1% eingestuft.

Nebenwirkungen treten mit Ausnahme der injektionsbedingten UAW nicht häufiger auf als unter Placebo. Das Verträglichkeitsprofil wurde in den Langzeitstudien bestätigt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es handelt sich um ein Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung unter aseptischen Bedingungen. Eine Durchstechflasche enthält 100mg Mepolizumab (100mg/ml nach Rekonstitution). Die empfohlene Dosierung beträgt 100mg NUCALA und wird einmal alle 4 Wochen subkutan verabreicht. Es ist keine individuelle Dosisanpassung nötig.

Gemäss Fachinformation sollte der Therapieerfolg spätestens nach 8 Gaben beurteilt und über die Fortführung der Behandlung entschieden werden. Im Falle eines Ansprechens ist NUCALA für die Langzeitbehandlung vorgesehen.

Medizinischer Bedarf

Bis zur SL-Aufnahme von CINQAERO gab es keine Zusatztherapie spezifisch für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Das BAG sieht einen medizinischen Bedarf bei Patienten, die trotz hochdosierten ICS, weiteren inhalativen Kontrollmedikamenten und oralen Kortikosteroiden ungenügend therapiert sind.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.
Als Zusatztherapie mit einer Dosierung von maximal 100mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilen Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:*

Eine Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 0.4G/L$ und mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten

ODER

Eine Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 0.4G/L$ bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war und mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten/ -Innen, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten eine Krankheitskontrolle erreichen.

Spätestens nach 8 Gaben und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:

- *bei Behandlung auf Gina-Stufe-4: eine Reduktion von mindesten 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate ODER*
- *bei Behandlung auf Gina-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide ODER*

Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate ODER Wechsel auf Gina-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.

Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit CINQAERO auf der Grundlage der Kosten pro 4 Wochen unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz:

Packung	FAP	Dosierung mg/kg KG	Körper- gewicht (kg)	Dosis (mg)	Therapiekosten / 4 Wochen
CINQAERO Inf Konzentrat 100mg/10ml	Fr. 582.70	3	72	216	Fr. 1258.63

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 1199.94), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, FR, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Vial 100 mg	7680657310016	Fr. 1229.29	Fr. 1409.70