



## (20455) NUCALA, GlaxoSmithKline AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2016

#### 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  $\geq 0.15$  G/L\* (entspricht  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ L) bei Behandlungsbeginn oder von  $\geq 0.3$  G/L (entspricht  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ 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

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

NUCALA (Mepolizumab, MEP) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich hochaffin und spezifisch gegen das humane Interleukin-5 (IL-5) richtet. Durch Blockade des IL-5-Signalweges werden die Bildung und das Überleben von Eosinophilen reduziert.

Patienten mit eosinophilem schwerem Asthma werden üblicherweise mit einem hochdosierten inhalativen Steroid (ICS) plus einem zweiten Controller und ev. zusätzlich oralen Kortikosteroiden behandelt.

Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei hochgradigem eosinophilem Asthma wurde im Rahmen von drei randomisierten, doppelblinden klinischen Parallelgruppenstudien von 24- bis 52-wöchiger Dauer an Patienten ab 12 Jahren untersucht. Die Behandlung erfolgte jeweils zusätzlich zur laufenden Standardbehandlung.

**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**

##### **Design:**

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase IIb/IIIa Parallelgruppenstudie über 12 Monate

##### **Intervention:**

Randomisierung (621 randomisierte Patienten) im Verhältnis 1:1:1:1 zu einer Behandlung mit 75, 250 oder 750mg Mepolizumab (MEP) oder Placebo, verabreicht i.v. alle 4 Wochen.

**Endpunkte:**

Die in dieser Studie untersuchten Dosisstärken und die Applikationsart (i.v.) entsprechen nicht dem angemeldeten Arzneimittel (100mg; s.c.). Die Dosisfindungsstudie ist jedoch auch in der Fachinformation erwähnt. Sie zeigt auf, dass MEP bei i.v.-Verabreichung zu einer signifikanten Reduktion der Asthma-Exazerbationen gegenüber Placebo führte. Hinsichtlich Wirksamkeit konnte zwischen den 3 untersuchten Dosierungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auf der Grundlage dieser Studie wurden in den späteren Studien die für die s.c.-Verabreichung zu untersuchenden Dosierungen bestimmt.

Gemäss Fachinformation wiesen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass eine Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$  in der Voruntersuchungsphase bzw. von  $>300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  in den vorausgegangenen 12 Monaten als Biomarker herangezogen werden können, um vorauszusagen, 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**

**Design:**

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von MEP als Zusatztherapeutikum an 576 Patienten mit hochgradigem eosinophilem Asthma, Phase III

**Intervention:**

Die Patienten wurden zu einer Behandlung mit 75mg MEP (i.v.), 100mg MEP (s.c.) oder Placebo randomisiert. Es erfolgte eine Applikation 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).

**Endpunkte:**

Primärer Endpunkt: Häufigkeit klinisch relevanter Exazerbationen

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

Sekundäre Endpunkte:

	<b>MEP 100mg s.c.</b>	<b>Placebo</b>
<b>Häufigkeit von Exazerbationen mit erforderlicher Hospitalisierung/Notfallbehandlung</b>		
Exazerbationen/Jahr	0.08	0.20
	Senkung um 61%, $p=0.015$	
<b>Häufigkeit hospitalisationsbedürftiger Exazerbationen</b>		
Exazerbationen/Jahr	0.03	0.10
	Senkung um 69%, $p=0.034$	
<b>FEV<sub>1</sub> (ml) vor Bronchodilatator nach 32 Wochen</b>		
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert	183	86
	Differenz 98ml, $p=0.03$	
<b>St. George's Resp. Questionnaire (SGRQ) nach 32 Wochen</b>		
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**

**Design:**

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie über 24 Wochen, Phase III, N=135

**Intervention:**

- Optimierungsphase: Ermittlung der tiefst möglichen Dosis oraler Steroide bei Erhalt der Asthma-Kontrolle
- Induktionsphase (Woche 0-4): Therapieaufnahme nach 1:1 Randomisierung zu MEP (100mg s.c.) oder Placebo alle 4 Wochen
- Reduktionsphase (Woche 4-20): Reduktion der Dosis der oralen Steroide um 1.25 bis 10mg
- Erhaltungsphase (Woche 20-24): keine weitere Reduktion

**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:**

- **Reduktion der täglichen oralen Glukokortikoid-Dosis um  $\geq 50\%$**   
54% (MEP) vs. 33% (Placebo), (OR 2.26; 95% CI 1.10-4.65; p=0.03)
- **Reduktion der täglichen oralen Glukokortikoid-Dosis zu einem Level von  $\leq 5\text{mg}$**   
54% (MEP) vs. 32% (Placebo), (OR 2.45; 95% CI 1.12-5.37; p=0.02)
- **Reduktion um 100% der oralen Glukokortikoid-Dosis**  
14% (MEP) vs. 8% (Placebo), (OR 1.67; 95% CI 0.49-5.75; p=0.41)
- **Rate an Asthma-Exazerbationen in Woche 24**  
Trotz der reduzierten Kortikosteroid-Dosis in der MEP-Gruppe, hatten die Patienten eine um 32% verringerte annualisierte Exazerbationsrate (1.44 vs. 2.12, p=0.04).
- **Asthma-Kontrolle (ACQ-5)**  
Unter MEP resultierte eine Reduktion um 0.52 Punkte (p=0.004) (Minimale klinisch relevante Differenz: 0.5 Punkte).

**Zusammenfassung der Studienresultate und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Resultate zeigen, dass MEP 100mg s.c. bei Asthmapatienten mit einem eosinophilen schweren Asthma zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden und einem zweiten Controller, die Häufigkeit von Exazerbationen reduziert, bei gleichzeitig erhöhter Lebensqualität und verbesserter Lungenfunktion sowie verbesserten Asthma-Symptomen.

Unter MEP konnten mehr Patienten die Kortikosteroid-Dosis reduzieren und es erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Reduktion der täglichen Steroiddosis auf 5mg oder weniger. Trotz der reduzierten Kortikosteroid-Dosis in der MEP-Gruppe, hatten die Patienten eine signifikant verringerte Exazerbationsrate und wiesen Verbesserungen bzgl. der Asthma-Symptome auf.

Das BAG hat die klinische Relevanz der erreichten Resultate (unter Berücksichtigung, dass bereits unter einer Zusatztherapie mit Placebo relevante Senkungen der Exazerbationsraten erreicht wurden und dass in absoluten Zahlen 1 klinisch relevante Exazerbation pro Jahr sowie 1 hospitalisationsbedürftige Exazerbation pro 15 Jahre und Patient verhindert werden konnten) mit Experten diskutiert. Weiter wurde auch die Frage diskutiert, inwiefern eine durchschnittliche Kortikosteroid-Dosis-Reduktion von 1.1mg bzw. eine mediane Senkung in der Höhe von 4.4mg klinisch relevant sei. Das BAG kommt zum Schluss, dass die erreichten Resultate als moderat einzustufen sind, jedoch für den einzelnen Patienten durchaus relevant sein können. Eine Optimierung der Therapie auf GINA-Stufe 4 kann jedoch bereits relevante Verbesserungen bzgl. Reduktion an Exazerbationen und Reduktion der Kortikosteroid-Dosis mit sich bringen. Es soll daher in der Limitatio berücksichtigt werden, dass Patienten erst nach „Ausreizung“ der Möglichkeiten auf Gina-Stufe 4 einen Therapieversuch mit NUCALA vergütet erhalten.

Das Kriterium der Wirksamkeit wird befristet als erfüllt erachtet. Im Rahmen der definitiven Beurteilung der Aufnahmebedingungen werden die Exazerbationsraten sowie der anhaltende kortikosteroidsparende Effekt erneut vom BAG beurteilt.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit / Verträglichkeit / UAW**

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.

#### **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. Im Unterschied zu XOLAIR (adaptiert nach Gewicht und Antikörperbelastung) 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. Die Wirkung in der beantragten Indikation wurde bisher während maximal einem Jahr untersucht.

#### **Medizinischer Bedarf**

Die Standardtherapie beim schweren Asthma (inklusive eosinophiles schweres Asthma) erfordert den Einsatz eines hochdosierten ICS/LABA-Kombinationspräparates +/- orale Kortikosteroide. Es besteht ein medizinischer Bedarf für NUCALA bei Patienten die trotz optimierter Standardtherapie unkontrolliert sind und wiederkehrende Exazerbationen aufweisen.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit durch das BAG**

Nebenwirkungen treten mit Ausnahme der injektionsbedingten UAW nicht häufiger auf als unter Placebo. NUCALA scheint gut verträglich zu sein. Es gibt allerdings keine Langzeitdaten zur Sicherheit.

Im Unterschied zu XOLAIR, welches bei schwerem persistierendem allergischem Asthma vergütet wird, kann für alle Patienten die gleiche Dosierung verabreicht werden, was vorteilhaft ist. Die Dosierung wird in der Limitatio verankert.

Bisher gab es keine Zusatztherapie 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. Diese „Basis-Therapie“ wird in der Limitatio festgehalten.

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird befristet als erfüllt erachtet.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

*Als Zusatztherapeutikum in einer Dosierung von 100mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:*

- *mindestens zwei klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzliche Erhaltungstherapie) und Notwendigkeit zur Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.*
- *Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.15$  G/L (entspricht  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ L) bei Behandlungsbeginn oder von  $\geq 0.3$  G/L (entspricht  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ L) in den vorausgegangenen 12 Monaten.*

*Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen. Spätestens nach 8 Gaben ist der Therapieerfolg zu überprüfen. Die darauf folgende Fortsetzung der Therapie bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg (Reduktion von Exazerbationen und/oder Glukokortikoiddosis).*

- Ohne therapeutischen Quervergleich, da bisher kein anderes Arzneimittel für das schwere eosinophile Asthma zugelassen wurde. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis wird vor Ablauf der Befristung erneut überprüft.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Durchstf 100 mg	Fr. 1377.23	Fr. 1572.00

#### 5 Befristung

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2018