

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Omalizumab

Vom 6. Juli 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. [], Nr. [] vom [], S. []

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann,

2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.

- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Daher ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 μg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
 - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg
- Nichtraucher.

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 200 und ≤ 1300 I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend $> 400 \mu\text{g}$ pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller
- Exazerbationen trotz adäquater Therapie:
 - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
 - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
 - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden.

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion

der Notfallmedikation anzusehen. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.

Die weitere Behandlungsnotwendigkeit sollte spätestens 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Omalizumab durch den Arzt überprüft werden.

Sollte eine Dosisreduktion des inhalativen Kortikosteroids auf eine mittlere bis niedrige Dosis möglich sein ohne dass Exazerbationen auftreten, ist die Therapiestrategie zu überdenken, spätestens jedoch alle 12 Monate.

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyperimmunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonärer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien.

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die zugelassene Indikation im Jugend- und Erwachsenenalter ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen.

Nur 40% der in die Hauptstudie aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht, allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber

Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können.

Darüber hinaus wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen eine erhöhte Inzidenz von Malignomen beobachtet, so dass Vigilanzuntersuchungen behördlicherseits etabliert wurden.

☒ Kosten

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab benötigt werden.

Zugelassen sind Ampullen mit 75 mg und 150 mg, allerdings ist zurzeit nur die 150-mg-Ampulle im deutschen Markt.

Damit entstehen je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 6.000 € und 50.600 €.

Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 30 - 100	> 20 kg - 90 kg	486,56 €	6.325,22 €
	> 90 kg - 150 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 100 - 200	> 20 kg - 40 kg	486,56 €	6.325,22 €
	> 40 kg - 90 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 200 - 300	> 20 kg - 30 kg	486,56 €	6.325,22 €
	> 30 kg - 60 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 300 - 400	> 20 kg - 40 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 400 - 500	> 20 kg - 30 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 500 - 600	> 20 kg - 30 kg	973,11 €	12.650,43 €
> 600 - 700	> 20 kg - 25 kg	973,11 €	12.650,43 €

* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 100 - 200	> 90 kg – 150 kg	973,11 €	25.300,86 €
> 200 - 300	> 60 kg – 125 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 125 kg – 150 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
> 300 - 400	> 40 kg – 90 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 90 kg – 125 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 125 kg – 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 400 - 500	> 30 kg – 70 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 70 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 500 - 600	> 30 kg – 60 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 60 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 125 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 600 - 700	> 25 kg – 50 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 50 kg – 80 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 80 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 700 - 800	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 70 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 70 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 800 - 900	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 60 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 60 kg – 80 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 900 - 1000	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 70 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1000 - 1100	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1100 - 1200	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1200 - 1300	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1300 - 1500	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 30 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 30 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €

* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen
Stand Lauer-Taxe 15.06.2010

⊗ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1_{kappa}-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

⊗ Wirksamkeit

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (> 1.000 Mikrogramm Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Zusätzliche Therapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthmaexazerbationen dar, bei denen eine Akutbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war.

Omalizumab reduzierte die Rate der Asthmaexazerbationen gegenüber Placebo, sie lag bei 0,74 unter Omalizumab und 0,92 unter Placebo. Das Ergebnis war für den primären Endpunkt der Studie statistisch nicht signifikant ($p = 0,153$). Eine nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate vor der Behandlung, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist, führt zu signifikanten Ergebnissen.

Weitere Auswertungen sekundärer Endpunkte zeigten statistische Signifikanz ($p < 0,05$) zugunsten von Omalizumab für schwere Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie für Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Asthmasymptome und Parameter der Lungenfunktion. Die Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung unter Omalizumab im Vergleich zu vor der Behandlung. Allerdings ist die klinische Relevanz der durchschnittlichen Behandlungsdifferenz von 0,35 Punkten fraglich, da erst eine Differenz von 0,5 Punkten als klinisch bedeutsam betrachtet wird. Die Notfallmedikation war statistisch nicht signifikant reduziert unter Omalizumab.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥ 76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen.

Tabelle 1

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95% CI)	P-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
Vignola 2004 (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
Busse 2001 (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
Solèr 2001 (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
Holgate 2004 (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde, Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie. Eine weitere Studie in dieser Altersgruppe über eine siebenmonatige doppelverblindete Phase mit fünfmonatiger offener Verlängerung wird von den Zulassungsbehörden als „unterstützend“ betrachtet.

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticasan $\geq 200 \mu\text{g/d}$ einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95% CI 0,53 -0,90; P = 0,007. Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV_1) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene. In der öffentlichen Sitzung der Fachberater der Behörde wird kritisiert, dass in die Studie nicht nur Kinder mit therapieresistentem Asthma aufgenommen wurden. Es gibt auch zurzeit keine Studien zum Absetzen von Omalizumab. Unter klinischen Aspekten wurde berechnet, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroide über mindestens drei Tage verursacht hätte. Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency - EMA stützt die Zulassung unter anderem auf eine prädefinierte Subgruppenanalyse der selben Studie von Kindern, die ≥ 500 mcg/d Fluticason oder Äquivalent erhielten sowie LABA. Die Subgruppe bestand aus 235 Patienten von 570 Kindern. In dieser seien die Ergebnisse denen der Erwachsenen mit schwerem Asthma vergleichbar.

Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln < 200 IU/ml kein Nutzen nachgewiesen werden.

Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden, wie zum Beispiel Theophylline, fehlen für alle zugelassenen Altersgruppen.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Omalizumab ist bei Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Während der Schwangerschaft darf Omalizumab nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Unter der Therapie soll nicht gestillt werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus sowie Kopfschmerzen.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Februar und erneut im Juli 2007 über die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen informiert. Sie schätzt sie auf mindestens 0,2 % der behandelten Patienten, 15 % davon benötigen eine Krankenhausbehandlung. 59 % der Reaktionen treten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Gabe von Omalizumab auf, 27 % bis zu 24 Stunden danach. Anaphylaxie trat sowohl nach der erstmaligen Injektion auf (39 % der Fälle) als auch nach wiederholter Gabe, 19 % nach der zweiten Dosis, 10 % nach der dritten, in einem Fall erst nach der neununddreißigsten Gabe. In einigen Fällen traten anaphylaktische Reaktionen auch noch nach einer Behandlungsdauer von über zwei Jahren auf. Bei 23 Patienten erfolgte nach anaphylaktischer Reaktion eine Omalizumab-Reexposition, 18 entwickelten erneut anaphylaktische Symptome. Vier Patienten, bei denen eine Urtikaria unter Omalizumab auftrat, erlitten eine Anaphylaxie bei einer Reexposition zu Omalizumab.

Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein.

Selten wurden bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, Serumkrankheit und serumkrankheitähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermuteten Symptome zu melden.

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie

oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, jedoch gibt es keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Anwendung nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten. Da in der 150-mg-Dosis 108 mg Saccharose enthalten sind, gilt das Gleiche für Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Fruktoseintoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel.

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

In den klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf: 25 Krebsfälle (0,5 %) unter 5.015 mit Omalizumab behandelten Patienten gegenüber 5 Krebsfällen (0,18 %) unter 2.854 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich.

In den klinischen Studien hatten wenige Patienten Blutplättchenzahlen unterhalb des Normalbereiches. Keine dieser Änderungen war mit dem Auftreten von Blutungen oder einem Abfall des Hämoglobins verbunden.

Es ergab sich bei Menschen kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Plättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde.

- II. In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Omalizumab in der Fassung vom 16.04.2008 (Inkrafttreten) - BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008 - aufgehoben.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess