

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:**  
**Therapiehinweis zu Omalizumab**

Vom 16. August 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

## Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

### Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Omalizumab (z. B. Xolair®)

**Beschluss vom:**

**In Kraft getreten am:**

**BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx**

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Verordnung von Omalizumab ist nur bei Patienten 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  $\geq 76$  und  $\leq 700$  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 Controller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindest 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.
- Alter  $\geq 12$  Jahre
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg
- Nichtraucher.

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 375 mg Omalizumab alle zwei Wochen und 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 und des Asthmas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesen Anwendungsgebieten 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 jetzt zugelassene Indikation 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. Außerdem ist die Inzidenz von Malignomen erhöht, sodass 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 375 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 im Regelfall je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 12.000 € und 24.000 €.

### **Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)**

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Durchstechflaschen pro Behandlung	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 30 -100	> 20 kg – 90 g	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 90 kg - 150 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 100 - 200	> 20 kg - 40 kg	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 40 kg – 90 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 200 - 300	> 20 kg – 30 kg	1 Durchstechflasche	469,43 €	6.102,59 €
	> 30 kg – 60 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 300 - 400	> 20 kg - 40 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 400 - 500	> 20 kg - 30 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 500 - 600	> 20 kg – 30 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €
> 600 - 700	> 20 kg - 25 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	12.205,18 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

## Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Durchstechflaschen pro Behandlung	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 100 – 200	> 90 kg – 150 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
> 200 - 300	> 60 kg – 125 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 125 kg - 150 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 300 – 400	> 40 kg – 90 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
> 400 - 500	> 30 kg – 70 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 70 kg – 90 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 500 - 600	> 30 kg – 60 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 60 kg – 70 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €
> 600 - 700	> 25 kg – 50 kg	2 Durchstechflaschen	938,86 €	24.410,36 €
	> 50 kg – 60 kg	3 Durchstechflaschen	1.408,29 €	36.615,54 €

Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 01.05.2007

### **Indikation**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei 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.

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

Fachpersonal vorgesehen.

### ⊗ 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<sub>kappa</sub>-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

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Humbert 2005) 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 Therapie 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  $\geq 76$  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)

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

#### **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.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor. Bei Kindern unter 12 Jahren sind Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht belegt. Bei Kindern ist die mittlere Clearance etwa um 26 % höher als bei Erwachsenen. Die klinische Bedeutung ist unklar.

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.

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. 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 trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeit der beobachteten Fälle war sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe gelegentlich ( $< 1/100$ ), d. h. 25 Krebsfälle unter 5.015 mit

Omalizumab behandelten Patienten (0,5 %) und 5 Krebsfälle in der Placebogruppe (0,18 %). 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. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 16. August 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess