

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Tezepelumab

Vom 12. Mai 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	23
4.	Verfahrensablauf .....	23
5.	Beschluss.....	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	33
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>39</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	39
2.	Bewertungsentscheidung.....	39
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>40</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	48
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	48
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	84
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	91
5.4	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	100
5.5	Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V. ....	108

<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme PD Dr. Geßner .....</b>	<b>113</b>
<b>5.7</b>	<b>Stellungnahme des vfa .....</b>	<b>125</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>130</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>130</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>143</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tezepelumab am 15. November 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. November 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tezepelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tezepelumab (Tezspire) gemäß Fachinformation**

Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12. Mai 2023):**

- siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Generell zugelassen zur Behandlung des Asthmas sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison

- Kombinationspräparate: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Formoterol/Fluticason, Salmeterol/Fluticason, Vilanterol/Fluticason, Ipratropium/Fenoterol, Clenbuterol/Ambroxol, Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

zu 2. Für die Behandlung eines nicht ausreichend kontrollierten schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016 und vom 22. März 2019)
- Reslizumab (Beschluss vom 6. Juli 2017)
- Benralizumab (Beschluss vom 2. August 2018)
- Dupilumab (Beschluss vom 20. Februar 2020 und vom 6. Oktober 2022)
- Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason (Beschluss vom 4. Februar 2021)
- Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Beschluss vom 5. August 2021)

Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA) indiziert ist.

Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2020, 4. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patienten der Patientengruppe a) in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patienten der Patientengruppe b) in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene der NVL Asthma 2020 abgebildet werden.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 5 für Kinder und Jugendliche als auch in der Stufe 4 für Erwachsene zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA die Therapie mit einem LAMA empfohlen. Aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium zugelassen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche (Stufe 6) und für Erwachsene (Stufe 5) stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA dar. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$ ) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Corticosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Oktober 2021).

Die Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) stellt für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen eine nachrangige Therapiealternative dar. In begründeten Fällen ist die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich möglich. Dabei sollten diese 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.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dennoch können Patientinnen und Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als Begleitmedikation Theophyllin erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei leichtem bis mittelgradigem persistierendem Asthma. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Die NVL Asthma empfiehlt bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. LAMA) als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen benannt, sofern

die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Für Kinder und Jugendliche wird in Stufe 6 gemäß NVL Asthma ein Therapieversuch mit Mepolizumab (ab 6 Jahren) bzw. Dupilumab (ab 12 Jahren) empfohlen: Da die Evidenz für die beiden Antikörper in dieser Patientengruppe sehr limitiert ist, erfolgt die Empfehlung jedoch nachrangig zu Omalizumab. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA) nur als zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Jugendliche benannt, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die patientenindividuelle Therapie bezieht sich auf die Auswahl der Wirkstoffklassen, nicht auf die Auswahl der einzelnen Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffklasse.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieescalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tezepelumab wie folgt bewertet:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die Patientengruppen der Jugendlichen (Patientengruppe a) und Erwachsenen (Patientengruppe b) gemeinsam und zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran.

Studie NAVIGATOR

In die randomisierte, doppelblinde Studie NAVIGATOR Studie wurden 1061 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem Asthma, die  $\geq 2$  Verschlechterungen



ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen, definiert durch eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung bzw. Besuch einer Notaufnahme, eingeschlossen. Darüber hinaus mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Kontrollmedikation in den letzten 3 Monaten vor Screening behandelt worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden innerhalb der Studie entweder mit zusätzlicher Gabe von Tezepelumab (N = 529) behandelt oder erhielten zusätzlich Placebo (N = 532). Alle Patientinnen und Patienten mussten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Eine Anpassung der Medikation war nicht erlaubt. Ebenso durften keine Biologika zur Behandlung eingesetzt werden. Die Studie umfasste ein Screening von 5 bis 6 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Im Anschluss an die Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten 12 Wochen nachbeobachtet oder konnten in die Extensionsstudie DESTINATION eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studie NAVIGATOR war die jährliche Exazerbationsrate.

Die Studie wurde im Zeitraum November 2017 bis November 2020 in mehreren Studienzentren in den Ländern Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Japan, Südkorea, Russland, Saudi-Arabien, Südafrika, Taiwan, Ukraine, UK, USA und Vietnam durchgeführt.

#### Studie PATHWAY

In die randomisierte, doppelblinde Studie PATHWAY wurden 584 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit schwerem Asthma, die  $\geq 2$  Verschlechterungen ihrer Erkrankung oder 1 schwere Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen, eingeschlossen. Eine Verschlechterung war definiert als Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden über  $\geq 3$  Tagen oder Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung. Eine schwere Verschlechterung war definiert als Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden innerhalb von 12 Monaten vor Screening. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA seit  $\geq 6$  Monaten vor Screening behandelt worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 einer Behandlung mit Tezepelumab in den Dosierungen 280 mg alle 2 Wochen (N = 137), 210 mg alle 4 Wochen (N = 137), 70 mg alle 4 Wochen (N = 138) bzw. Placebo (N = 138) randomisiert zugeordnet, wobei 34 Patientinnen und Patienten eines nicht GCP-konformen (Good clinical Practice) Studienzentrums von den Auswertungen ausgeschlossen wurden.

Die Behandlung mit Tezepelumab mit einer Dosierung von 210 mg alle 4 Wochen entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Alle Patientinnen und Patienten sollten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Änderungen der Asthmamedikation waren jedoch nach ärztlichem Ermessen und nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Der Einsatz von Biologika war während der Studie nicht erlaubt. Die Studie PATHWAY umfasste ein Screening von 5 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtung von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Exazerbationsrate.

Die Studie wurde im Zeitraum Dezember 2013 bis März 2017 in mehreren Studienzentren in den Ländern USA, Slowakei, Bulgarien, Tschechische Republik, Ungarn, Israel, Japan, Lettland, Litauen, Serbien, Südafrika und Ukraine durchgeführt.

## Studie DESTINATION

In die randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie DESTINATION wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Studie NAVIGATOR (N = 827) oder die Studie SOURCE (N = 124) abgeschlossen haben. Patientinnen und Patienten, die zuvor Tezepelumab erhielten, wurden in den Tezepelumab-Arm unter Beibehaltung der Verblindung eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die zuvor Placebo erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Tezepelumab oder Placebo randomisiert. Die bestehende Kontrollmedikation konnte während der Studie bei stabiler Symptomatik nach ärztlichem Ermessen reduziert werden. Zudem sollten Exazerbationen, die während der Studie auftraten, angemessen behandelt werden. Der Einsatz von Biologika war nicht erlaubt.

Die Studie umfasste für Patientinnen und Patienten aus der Studie NAVIGATOR eine 52-wöchigen Behandlungsphase. Diese wurden im Anschluss an die Behandlungsphase 12 Wochen nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Studie wurde im Zeitraum Januar 2019 bis Oktober 2021 in mehreren Studienzentren in den Ländern Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Polen, Russland, Saudi-Arabien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Ukraine und Vietnam durchgeführt.

Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. In diese Biomarker<sub>low</sub>-Populationen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtwert des Immunglobulin E von <76 IE/mL oder  $\geq 1.500$  IE/mL, einer Eosinophilenanzahl von <300 Eosinophilen/ $\mu$ L und einem fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid- Wert (FeNO) von <25 ppb eingeschlossen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Teilpopulationen umfassen in der Studie NAVIGATOR 95 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 55; Placebo: n = 40) und in der Studie PATHWAY 21 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 12; Placebo: n = 9). Für die Studie DESTINATION schränkt der pharmazeutische Unternehmer die Population zusätzlich auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor im Rahmen der Studie NAVIGATOR behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 64 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 45; Placebo: n = 19).

Auf Grundlage dieser Teilpopulationen führt der pharmazeutische Unternehmer mit den Studien NAVIGATOR und PATHWAY eine Metaanalyse durch, die Ergebnisse der Extensionsstudie DESTINATION wurden separat dargestellt.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention schließt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.

#### *Eignung der Studien für die Nutzenbewertung*

In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. In den jeweiligen Kontrollarmen der 3 Studien war zu Studienbeginn jedoch keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der jeweiligen Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Tezepelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass bezogen auf die Biomarker<sub>low</sub>-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA eine ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen.

In der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studie NAVIGATOR erhielten 73 % (Interventionsarm) und 60 % (Placeboarm) und in der entsprechenden Population der Studie PATHWAY 100 % (Interventionsarm) und 89 % (Placeboarm) zu Studienbeginn kein LAMA. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA). Die zusätzliche Gabe von LAMA stellt auch für die Patientinnen und Patienten, für die kein Biologikum geeignet ist, eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Die Initiierung einer Kontrollmedikation mit LAMA war während der Behandlungsphase in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt. In der Studie PATHWAY und der Extensionsstudie DESTINATION war eine Anpassung der Kontrollmedikation laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers möglich. Im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass eine Anpassung der Therapie mit LAMA in der Studie PATHWAY bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten und in der Studie DESTINATION bei 1,6 % der Patientinnen und Patienten erfolgt sei. Informationen dazu, ob und wie viele Patientinnen und Patienten in der Krankheitsgeschichte

bereits eine Therapie mit LAMA erhalten haben, die aus bestimmten Gründen nicht fortgeführt wurde, seien in den 3 Studien nicht erhoben worden.

Es bleibt daher für den weit überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten der Biomarker<sub>low</sub>-Populationen unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen ist nicht gegeben. Die Ergebnisse der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION können entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

### *Eignung des indirekten Vergleiches für die Nutzenbewertung*

Im vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Dupilumab erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch nicht dar, dass Dupilumab die individuell am besten geeignete Eskalationstherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie QUEST darstellt.

Gemäß dem medikamentösen Stufenschema der NVL Asthma ist eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen erst indiziert, wenn unter Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird. Gleichfalls sollte die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5, welche auch eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA und LAMA umfasst, evaluiert werden, bevor bei Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 (Antikörpergabe) erfolgt. In der Studie QUEST führten nur 9 % der Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt stand LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. Es liegen zudem keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA für die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm der Studie QUEST dokumentieren. Es bleibt daher unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab ist nicht gegeben. Der adjustierte indirekte Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab kann entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit zusammenfassend für Patientengruppe a (Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) und für Patientengruppe b (Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Tezpire“ mit dem Wirkstoff Tezepelumab. Tezepelumab ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist
  
- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die Patientengruppen der Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsam und zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Placebo-kontrollierten RCT-Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran. Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen (Biomarker<sub>low</sub>-Population) von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. Es bleibt jedoch für den weit überwiegenden Anteil dieser Patientinnen und Patienten unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Bei dem vorgelegten indirekten Vergleich bleibt jedoch unklar, ob für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen und im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.

Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zusammenfassend für beide Patientengruppen nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Insgesamt liegen die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Unsicherheiten bei der Ermittlung der jeweiligen Anteile von Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in Deutschland bestehen u.a. aufgrund zum Teil fehlender ärztlicher Absicherung bzw. Validierung von

Selbstauskünften befragter Personen, aufgrund abweichender bzw. unklarer Operationalisierungskriterien und der teilweisen ausschließlichen Berücksichtigung von Kriterien für Erwachsene.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die vom G-BA benannten Patientengruppen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine separaten Angaben vorgelegt.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tezspire (Wirkstoff: Tezepelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezepelumab sollte durch in der Therapie von schwerem Asthma erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2023).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Da die inhalativen Corticosteroide (ICS), die lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und ICS + LABA Fixkombinationen einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird bei der Herleitung der Kosten beispielhaft jeweils ein Vertreter der Wirkstoffklasse dargestellt.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Patientenopulation a)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tezepelumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason   Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason   Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage – kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Patientenpopulation b)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tezepelumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason   Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason   Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Omalizumab	kontinuierlich,	13,0 –	1	13,0 –



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 28 Tage – kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1		26,1
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Reslizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Benralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

### Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die inhalativen Corticosteroide und für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 150 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen.

Der Wirkstoff Reslizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Patientenpopulation a)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tezepelumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	13,0	13 x 210 mg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason <sup>3</sup>	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Salmeterol   Fluticason	50 µg / 250 µg	100 µg / 500 µg	2 x 50 µg / 250 µg	365,0	730 x 50 µg / 250 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Salmeterol   Fluticason	50 µg / 250 µg	100µg / 500 µg	2 x 50 µg / 250 µg	365,0	730 x 50 µg / 250 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Omalizumab	150 mg –	150 mg –	1 x 150 mg –	13,0 –	13 x 150 mg –
	600 mg	600 mg	4 x 150 mg	26,1	104,4 x 150 mg
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13 x 100 mg
Dupilumab	200 mg –	200 mg –	1 x 200 mg –	26,1	26,1 x 200 mg –
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg		26,1 x 300 mg

<sup>3</sup> Die Angaben beziehen sich beispielhaft auf die Dosierungsempfehlung für Jugendliche von 16 bis 17 Jahren

Patientenpopulation b)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezepelumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	13,0	13 x 210 mg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	24 µg	48 µg	4 x 12 µg	365,0	1460 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason   Salmeterol	500 µg / 50 µg	1000 µg / 100 µg	4 x 250 µg / 25 µg	365,0	1460 x 250 µg / 25 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	344 µg / 10 µg/18 µg	688 µg / 20 µg/36 µg	4 x 172 µg / 5 µg/9 µg	365,0	1460 x 172 µg / 5 µg/9 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	24 µg	48 µg	4 x 12 µg	365,0	1460 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason   Salmeterol	500 µg / 50 µg	1000 µg / 100 µg	4 x 250 µg / 25 µg	365,0	1460 x 250 µg / 25 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	344 µg / 10 µg/18 µg	688 µg / 20 µg/36 µg	4 x 172 µg / 5 µg/9 µg	365,0	1460 x 172 µg / 5 µg/9 µg
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Omalizumab	150 mg –	150 mg –	1 x 150 mg –	13,0 –	13 x 150 mg –
	600 mg	600 mg	4 x 150 mg	26,1	104,4 x 150 mg
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Reslizumab	225 mg	225 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg	13,0	26 x 100 mg + 13 x 25 mg
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	6,5	6,5 x 30 mg
Dupilumab	200 mg –	200 mg –	1 x 200 mg –	26,1	26,1 x 200 mg –
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg		26,1 x 300 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Patientenpopulation a)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tezepelumab 210 mg	3 IFE	5 016,41 €	2,00 €	485,48 €	4 528,93 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Fluticason 500 µg <sup>4</sup>	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Formoterol 12 µg <sup>4</sup>	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 50 µg   Fluticason 250 µg <sup>4</sup>	180 ED	100,27 €	2,00 €	7,04 €	91,23 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Fluticason 500 µg <sup>4</sup>	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Formoterol 12 µg <sup>4</sup>	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 50 µg   Fluticason 250 µg <sup>4</sup>	180 ED	100,27 €	2,00 €	7,04 €	91,23 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	2,00 €	500,82 €	4 670,23 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,89 €	2,00 €	149,88 €	3 580,01 €
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ED = Einzeldosen, TAB = Tabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung					

<sup>4</sup> Festbetrag

Patientenpopulation b)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezepelumab 210 mg	3 IFE	5 016,41 €	2,00 €	485,48 €	4 528,93 €
Fluticason 500 µg <sup>4</sup>	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Formoterol 12 µg <sup>4</sup>	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 25 µg   Fluticason 250 µg <sup>4</sup>	360 ED	147,33 €	2,00 €	10,76 €	134,57 €
Beclometason 172 µg   Formoterol 5 µg   Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,49 €	2,00 €	24,41 €	242,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fluticason 500 µg <sup>4</sup>	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Formoterol 12 µg <sup>4</sup>	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 25 µg   Fluticason 250 µg <sup>4</sup>	360 ED	147,33 €	2,00 €	10,76 €	134,57 €
Beclometason 172 µg   Formoterol 5 µg   Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,49 €	2,00 €	24,41 €	242,08 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	2,00 €	500,82 €	4 670,23 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,89 €	2,00 €	149,88 €	3 580,01 €
Reslizumab 100 mg	2 IFK	1 180,99 €	2,00 €	111,02 €	1 067,97 €
Reslizumab 25 mg	2 IFK	303,72 €	2,00 €	27,76 €	273,96 €
Benralizumab 30 mg	1 ILO	2 606,22 €	2,00 €	249,52 €	2 354,70 €
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ED = Einzeldosen, TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. November 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezepelumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tezepelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. März 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 3. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. April 2023 26. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre)**

Vom 12. Mai 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 16.06.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tezepelumab wie folgt ergänzt:**

## Tezepelumab

Beschluss vom: 12. Mai 2023

In Kraft getreten am: 12. Mai 2023

BAnz AT 28.06.2023 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2022):**

Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12. Mai 2023):**

- Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA *oder*

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist
- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

ca. 42 300 bis 86 700 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tezspire (Wirkstoff: Tezepelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezepelumab sollte durch in der Therapie von schwerem Asthma erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab	19 625,36 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Fluticason	248,26 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	309,11 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	722,42 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason   Salmeterol	369,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Fluticason	248,26 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	309,11 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	722,42 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason   Salmeterol	369,99 €
<i>Monoklonale Antikörper</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Omalizumab	6 071,30 € - 48 757,20 €
Mepolizumab	15 513,38 €
Dupilumab	17 035,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023)

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab	19 625,36 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Fluticason	248,26 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	618,23 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason   Salmeterol	545,76 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	722,42 €
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	981,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Fluticason	248,26 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	618,23 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason   Salmeterol	545,76 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	722,42 €
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Beclometason   Formoterol   Glycopyrronium	981,77 €
<i>Monoklonale Antikörper</i>	
Mepolizumab	15 513,38 €
Reslizumab	15 664,35 €
Benralizumab	15 305,55 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Omalizumab	6 071,30 € - 48 757,20 €
Dupilumab	17 035,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

#### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist, eingesetzt werden können:

a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

- Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 VerfO vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

- Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 VerfO vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 12. Mai 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Tezepelumab**  
**(Asthma bronchiale,  $\geq 12$  Jahre)**

Vom 12. Mai 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 16.06.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tezepelumab wie folgt ergänzt:

### **Tezepelumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2022):

Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12. Mai 2023):

– Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
- hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
- hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tezpelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

ca. 42 300 bis 86 700 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tezspire (Wirkstoff: Tezpelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezpelumab sollte durch in der Therapie von schwerem Asthma erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab	19 625,36 €
Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	248,26 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	309,11 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	722,42 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Salmeterol	369,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	248,26 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	309,11 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	722,42 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Salmeterol	369,99 €
Monoklonale Antikörper	
Omalizumab	6 071,30 € – 48 757,20 €
Mepolizumab	15 513,38 €
Dupilumab	17 035,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023)

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab	19 625,36 €
Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	248,26 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	618,23 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Salmeterol	545,76 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	722,42 €
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)	



Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium	981,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	248,26 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	618,23 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Salmeterol	545,76 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	722,42 €
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium	981,77 €
Monoklonale Antikörper	
Mepolizumab	15 513,38 €
Reslizumab	15 664,35 €
Benralizumab	15 305,55 €
Omalizumab	6 071,30 € – 48 757,20 €
Dupilumab	17 035,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ bzw. Patient/ Jahr
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist, eingesetzt werden können:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist
  - Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.
- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist
  - Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken





weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 12. Mai 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Tezepelumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale,  $\geq 12$  Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale, $\geq 12$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tezepelumab
- **Handelsname:** Tezspire
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-882)

##### Modul 1

[PDF 1,77 MB]

##### Modul 2

[PDF 1,13 MB]

##### Modul 3A

[PDF 2,09 MB]

##### Modul 4A

[PDF 154,44 MB]

##### Anhang 4-G-1 zu Modul 4A

[PDF 1,89 MB]

##### Anhang 4-G-2 zu Modul 4A

[PDF 1,50 MB]

##### Anhang 4-G-3 zu Modul 4A

[PDF 1,10 MB]

##### Anhang 4-G-4 zu Modul 4A

[PDF 579,92 kB]

##### Anhang 4-G-5 zu Modul 4A

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904/>

15.02.2023 - Seite 1 von 5

**Anhang 4-G-6 zu Modul 4A**

(PDF 35,41 MB)

**Anhang 4-G-7 zu Modul 4A**

(PDF 148,21 MB)

**Anhang 4-G-8 zu Modul 4A**

(PDF 3,68 MB)

**Anhang 4-G-9 zu Modul 4A**

(PDF 9,21 MB)

**Anhang 4-G-10 zu Modul 4A**

(PDF 23,88 MB)

**Anhang 4-G-11 zu Modul 4A**

(PDF 531,64 kB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,24 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tezepelumab (Tezspire):

Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

#### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist**

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tezepelumab:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:
  - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA, oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind

**b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist**

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tezepelumab:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:
  - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA, oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

Stand der Information: Oktober 2021

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904/>

15.02.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale,  $\geq 12$  Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 620,37 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2023
  - Mündliche Anhörung: 27.03.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.03.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tezepelumab - 2022-11-15-D-882*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.03.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.03.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale,  $\geq 12$  Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. März 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tezepelumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	08.03.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	06.03.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	08.03.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	09.03.2023
Deutschen Atemwegsliga e.V.	06.03.2023
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner	08.03.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.03.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Terzeiva	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Mokros	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Surmund	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Hoffmann	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Sonnemann	ja	nein	ja	nein	nein	nein
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Dr. Zimmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Zankel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Frau Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Azabdaftari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutschen Atemwegsliga e.V.</b>						
Herr Dr. Kardos	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Criée	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologische Praxis Leipzig</b>						
Herr PD Dr. Geßner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Bussiliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	08.03.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab/Tezspire®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca genannt) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.02.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung (Projekt: A22-122, IQWiG-Berichte – Nr. 1513) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Tezepelumab (Tezspire®) Stellung [1].</p> <p>Tezepelumab (Tezspire®) ist zugelassen als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist [2].</p> <p>Schweres, unzureichend kontrolliertes Asthma führt bei den betroffenen Patient:innen zu einer maßgeblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität. Bei diesen Patient:innen liegen eine langanhaltende Kurzatmigkeit und ein stetiges Engegefühl in der Brust oder starker Husten vor [3]. Des Weiteren leiden diese Patient:innen unter nächtlichem Erwachen, erfahren plötzliche und zum Teil schwere Krankheitsschübe in Form von Exazerbationen, die Aufnahmen in die Notaufnahme bzw. Hospitalisierungen erfordern und sogar lebensbedrohlich sein können.</p> <p>Außerdem nehmen Patient:innen mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma teils erhebliche medikamentenassoziierte Risiken und Nebenwirkungen in Kauf, wenn eine dauerhafte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfolgt ist [4].</p> <p>Mit Tezepelumab steht nun eine wichtige neue Therapieoption im Anwendungsgebiet schweres Asthma zur Verfügung. Bei Tezepelumab</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt es sich um einen Antikörper, der spezifisch und selektiv die Interaktion des thymischen stromalen Lymphopoiетins (TSLP) mit seinem heterodimeren Rezeptor blockiert [5], welches als epitheliales Zytokin am Anfang der Entzündungskaskade von Asthma steht [5-7]. Hierdurch hemmt Tezepelumab mit seinem innovativen Wirkmechanismus die Produktion gleich mehrerer entzündlicher Zytokine und Zellen [5] und setzt, entgegen den bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, am Anfang der Entzündungskaskade von schwerem Asthma an.</p> <p>Aufgrund seiner Wirkungsweise ist Tezepelumab eine adäquate Therapieoption für alle Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma unabhängig von Eosinophilenzahlen, den fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxid (FeNO)-Werten und Allergiestatus (mITT-Population) [8]. In diesem Zusammenhang stellt Tezepelumab insbesondere für die Gruppe der Patient:innen mit niedrigem (&lt;76 IE/mL) oder hohem IgE-Gesamtwert (<math>\geq 1.500</math> IE/mL), &lt;300 Eosinophilen/<math>\mu</math>L und FeNO &lt;25 ppb (Biomarker<sub>low</sub>-Population) die derzeit einzige <i>Add-on</i>-Biologikum-Therapieoption dar, da die bisher zugelassenen <i>Add-on</i>-Biologika für diese Patient:innen nicht indiziert sind [8].</p> <p>Anhand des im Dossiers dargelegten medizinischen Nutzens bei Patient:innen mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthmas wird anhand der mITT-Population unabhängig von Biomarkerwerten ersichtlich, dass Tezepelumab zentrale, therapeutische Ziele einer <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie wirksam und nachhaltig adressiert [9].</p> <p>Das oberste Therapieziel der Asthmabehandlung ist das Erreichen der Asthmakontrolle, welche sich aus den Domänen „Symptomkontrolle“</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und „Kontrolle des zukünftigen Risikos einer Verschlechterung des Asthmas“ zusammensetzt [3, 10].</p> <p>Die Ergebnisse der im Dossier dargelegten Studien haben gezeigt, dass die <i>Add-on</i>-Behandlung mit Tezepelumab zu einer statistisch signifikanten Vermeidung von Exazerbationen, statistisch signifikanten Verbesserungen der patientenberichteten Asthmakontrolle, der Symptomatik und des Gesundheitszustands sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie führt. Diese erheblichen positiven Effekte der <i>Add-on</i>-Behandlung mit Tezepelumab in der mITT-Population können zudem in einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) – sowohl im indirekten Vergleich, als auch in den Analysen zur Biomarker<sub>low</sub>-Population – übertragen werden [9].</p> <p>Bei den Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit einem der bislang verfügbar gewesenen Biologika in Frage kommen, konnte der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches gegenüber der zVT Dupilumab, ein in der aktuellen Versorgung wichtiges <i>Add-on</i>-Biologikum mit zudem größter Schnittmenge zum Anwendungsgebiet von Tezepelumab, anhand von statistisch signifikanten Vorteilen bzgl. der Vermeidung von Exazerbationen und der Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle, gezeigt werden.</p> <p>Außerdem zeigte sich für Tezepelumab im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches und gegenüber einem gut etablierten Biologikum wie Dupilumab auch in den weiteren Analysen zu Morbidität,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit eine vergleichbare Effektivität [9].</p> <p>Neben diesen Patient:innen, zeigte sich ferner für Patient:innen der Biomarker<sub>low</sub>-Population, für die eine Eskalation mit keinem der bereits verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologika möglich ist, anhand von statistisch signifikanten Vorteilen, dass eine Behandlung mit Tezepelumab im Vergleich zur Fortführung einer bisherigen, ausgeschöpften inhalativen Therapie, ebenfalls zu einer Vermeidung von Exazerbationen und zudem zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Gleichzeitig zeigten sich keine Nachteile in weiteren Analysen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit [9].</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Tezepelumab kommt das IQWiG jedoch zusammenfassend zu dem Schluss, dass die von AstraZeneca vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab nicht geeignet sind. Der Zusatznutzen ist aus Sicht des IQWiG auf Basis der vorgelegten Evidenz nicht belegt. Hierbei merkt das IQWiG an, dass die verschiedenen Möglichkeiten der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden. Zudem sei auch die Umsetzung der zVT in der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION nicht gegeben.</p> <p>Dieser Gesamtbewertung folgt AstraZeneca nicht. Im Folgenden wird die Einschätzung begründet dargelegt. Darüber hinaus wird AstraZeneca zu einzelnen weiteren, spezifischen Aspekten Stellung nehmen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umsetzung der zVT im Rahmen der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Biomarker<sub>low</sub>-Population aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION</li><li>• Relevanz des indirekten Vergleichs gegenüber Dupilumab</li><li>• Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</li></ul> <p>Die aufgeführten spezifischen Aspekte werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben und die Bewertung des IQWiG aus Sicht von AstraZeneca kommentiert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.8 Z. 20ff.</p> <p>S. I.9 Z. 3ff.</p> <p>S. I.18 Z. 22ff.</p>	<p><b>Umsetzung der zVT im Rahmen der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Biomarker<sub>low</sub>-Population aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden.“</p> <p>„Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ist nicht gegeben.“</p> <p>[..]</p> <p>„Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse mit der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY vor. In diese Teilpopulationen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß Fachinformationen aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus (Gesamtwert Immunglobulin E,</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran und bildet aus allen 3 Studien Teilpopulationen von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. In diese Biomarker<sub>low</sub>-Populationen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtwert des Immunglobulin E von &lt;76 IE/mL oder ≥1.500 IE/mL, einer Eosinophilenanzahl von &lt;300 Eosinophilen/μL und einem fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid- Wert (FeNO) von &lt;25 ppb eingeschlossen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Teilpopulationen umfassen in der Studie NAVIGATOR 95 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 55; Placebo: n = 40) und in der Studie PATHWAY 21 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 12; Placebo: n = 9). Für die Studie DESTINATION schränkt der pharmazeutische Unternehmer die Population zusätzlich auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor im Rahmen der Studie NAVIGATOR behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 64 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 45; Placebo: n = 19).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 119 Z. 2ff.	<p><i>Eosinophilenzahl und Stickstoffmonoxid-Fraktion) für eine Behandlung mit einem Biologikum (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen.“</i> [...]</p> <p><i>„Die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden. Der pU führt aus, dass bezogen auf die Biomarker<sub>low</sub>-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) eine ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.</i> [...]</p> <p><i>Der pU führt nicht aus, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt ansieht. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ist nicht gegeben.“</i></p>	<p>Auf Grundlage dieser Teilpopulationen führt der pharmazeutische Unternehmer mit den Studien NAVIGATOR und PATHWAY eine Metaanalyse durch, die Ergebnisse der Extensionsstudie DESTINATION wurden separat dargestellt.</p> <p><i>Eignung der Studien für die Nutzenbewertung</i></p> <p>In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. In den jeweiligen Kontrollarmen der 3 Studien war zu Studienbeginn jedoch keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der jeweiligen Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung von AstraZeneca:</u></p> <p>Im Rahmen des Beratungsgesprächs zur zVT-Festlegung wurde vom G-BA angemerkt, dass falls vom Anwendungsgebiet auch Patient:innen umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, für diese Patientenpopulation im Dossier darzustellen ist, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist. Demzufolge entspricht bei Patient:innen, für die keine Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation besteht, die unveränderte Fortführung ihrer bisherigen Therapie der zVT [11]. Im Folgenden stellt AstraZeneca dar, wieso diese zVT-Definition (unveränderte Fortführung von hochdosiertem inhalativen Kortikosteroiden (ICS) + langwirksamem Beta-Agonist (LABA) und ggf. langwirksamem Muskarinantagonist (LAMA)) für die im Dossier gezeigte, zugeschnittene Population (Biomarker<sub>low</sub>) anwendbar und damit die zVT in diesem Fall umgesetzt ist.</p>	<p>Tezepelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass bezogen auf die Biomarker<sub>low</sub>-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA eine ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen.</p> <p>In der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studie NAVIGATOR erhielten 73 % (Interventionsarm) und 60 % (Placeboarm) und in der entsprechenden Population der Studie PATHWAY 100 % (Interventionsarm) und 89 % (Placeboarm) zu Studienbeginn kein LAMA. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA). Die zusätzliche Gabe von LAMA stellt auch für die Patientinnen und Patienten, für die kein Biologikum geeignet ist, eine</p>



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Übereinstimmung mit IQWiG: In Biomarker<sub>low</sub>-Population ist keine Therapieeskalation mit zVT-Biologika möglich</i></p> <p>Die Biomarker<sub>low</sub>-Population ist eine Teilpopulation der breiteren, zulassungskonformen MITT-Population. Das IQWiG gibt die Definition dieser zugeschnittenen Biomarker<sub>low</sub>-Population korrekt wieder, als „Patientinnen und Patienten [...], die gemäß Fachinformationen aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus (Gesamtwert Immunglobulin E, Eosinophilenzahl und Stickstoffmonoxid-Fraktion) für eine Behandlung mit einem Biologikum (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen.“. Das IQWiG und AstraZeneca stimmen dementsprechend überein, dass in der Biomarker<sub>low</sub>-Population jene Patient:innen abgebildet werden, für die aufgrund ihres patientenindividuellen Biomarkerstatus gemäß den entsprechenden Anwendungsgebieten bzw. Fachinformationen keine Therapie mit einem der als zVT festgelegten und bislang zugelassenen Add-on-Biologika Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab infrage kommt.</p> <p>Der Grund sind die Unterschiede in den Wirkmechanismen: Tezepelumab grenzt sich, von bestehenden und als zVT benannten Biologikatherapien ab, indem es am Anfang der Asthma-</p>	<p>Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.</p> <p>Die Initiierung einer Kontrollmedikation mit LAMA war während der Behandlungsphase in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt. In der Studie PATHWAY und der Extensionsstudie DESTINATION war eine Anpassung der Kontrollmedikation laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers möglich. Im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass eine Anpassung der Therapie mit LAMA in der Studie PATHWAY bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten und in der Studie DESTINATION bei 1,6 % der Patientinnen und Patienten erfolgt sei. Informationen dazu, ob und wie viele Patientinnen und Patienten in der Krankheitsgeschichte bereits eine Therapie mit LAMA erhalten haben, die aus bestimmten Gründen nicht fortgeführt wurde, seien in den 3 Studien nicht erhoben worden.</p> <p>Es bleibt daher für den weit überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten der Biomarker<sub>low</sub>-Populationen unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entzündungskaskade ansetzt und hierdurch unabhängig vom Asthma-Phänotyp und von Biomarkerwerten wirkt.</p> <p>Die Wirkung der als zVT festgelegten Biologikatherapien beschränkt sich auf das allergische und eosinophile Asthma, bzw. Asthma mit erhöhten FeNO-Werten – die zugelassenen Anwendungsgebiete sind entsprechend eingeschränkt [12-17]. Bei Patient:innen mit Eosinophilenzahlen &lt;150 Zellen/µL Blut ist ihre Wirksamkeit limitiert. Tezepelumab zielt hingegen auf das in Epithelzellen der Atemwege als Reaktion auf Exposition mit pro-inflammatorischen Stimuli gebildete TSLP ab, einem Schlüsselzytokin zur Regulation der T2-Immunität. Eine solche TSLP-Hemmung beeinflusst die dem Asthma zugrundeliegende Entzündung auf eine breitere Weise als die Wirkung anderer Biologika, da Tezepelumab mehrere Signalwege der Entzündungskaskade adressiert: Hierdurch wird die Produktion gleich mehrerer entzündlicher Zytokine und Zellen (z.B. die Produktion von IL-4 und IL-13 [verantwortlich für die Entstehung von allergischem Asthma (IgE-vermitteltes Asthma)], IL-5 (verantwortlich für die Entstehung von eosinophilem Asthma) und IL-9 (verantwortlich für die Initiation von Mastzellen) gehemmt.</p> <p>Als Teil der breiteren, zulassungskonformen mITT-Population werden in der Biomarker<sub>low</sub>-Population also jene Patient:innen abgebildet, die patientenindividuell für jede andere Therapie mit einem der zugelassenen Biologika Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab ungeeignet sind.</p>	<p>ist nicht gegeben. Die Ergebnisse der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION können entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit auf Basis der Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION zusammenfassend für Patientengruppe a (Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) und für Patientengruppe b (Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Widerspruch zu IQWiG: Mit hochdosiertem ICS+LABA und ggf. LAMA ist die inhalative Erhaltungstherapie in der Biomarker<sub>low</sub>-Population bereits ausgeschöpft</i></p> <p>Patient:innen, die unter schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma leiden, sind in ihrer Lebensweise mitunter schon jahrelang stark eingeschränkt. Bei diesen Patient:innen konnte trotz der vorhandenen Therapieoptionen bislang keine oder nur eine unzureichende Kontrolle ihrer Asthmasymptomatik erreicht werden, und das zukünftige Risiko einer Verschlechterung des Asthmas ist bei diesen Patient:innen ebenfalls weiterhin gegeben. Insbesondere in der Biomarker<sub>low</sub>-Population stehen diesem hohen therapeutischen Bedarf nur wenige Therapieoptionen zur Optimierung der Asthmakontrolle gegenüber. <i>Add-on</i>-Tezepelumab stellt für diese Population die erste Option zur zielgerichteten Eskalation der anti-entzündlichen Komponente der Erhaltungstherapie mit einem Biologikum dar.</p> <p>In dieser Therapiesituation nur als „ggf.“ angezeigtes <i>Add-on</i>-LAMA zusätzlich zu hochdosiertem ICS+LABA als die geeignete zVT zu betrachten lässt sich aus Sicht von AstraZeneca darauf begründen, dass <i>Add-on</i>-LAMA nach patientenindividueller Abwägung von Vor- und Nachteilen nicht in allen Fällen geeignet ist. So kann die Wirkweise über den Muskarinrezeptor LAMA-assoziierte Nachteile</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Form der häufigen anticholinergen Nebenwirkungen Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwindel oder Magen-Darm-Störungen bewirken [18]. Pathophysiologisch liegt der Vorteil von <i>Add-on</i>-Tezepelumab gegenüber LAMA zudem darin, dass Tezepelumab sich von den vor allem bronchodilatatorischen Erhaltungstherapien wie LABA und LAMA abgrenzt, indem es dem schweren Asthma zugrundeliegende Entzündungsprozesse zielgerichtet adressiert und damit sowohl Exazerbationen reduziert als auch die Lungenfunktion verbessert und daher mit einer primär bronchodilatatorischen Therapie, wie LAMA, nicht vergleichbar ist.</p> <p>In dem Zusammenhang sei angemerkt, dass in der Versorgungsrealität im Kontext der Therapieoptimierung ein möglicher Zusatznutzen von <i>Add-on</i>-LAMA gegenüber hochdosiertem ICS plus LABA bei Patienten mit schwerem Asthma derzeit nur patientenindividuell durch die behandelnden Ärzt:innen beurteilt bzw. herausgefunden werden kann. Die vorliegende Evidenz für hochdosiertes ICS+LABA und LAMA zeigt einen moderaten mittleren Effekt auf die Lungenfunktion (Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>)) sowie – weniger konsistent – einen moderaten mittleren Effekt hinsichtlich der Reduktion von Exazerbationen [3, 19-21]. Unklar ist jedoch beispielsweise, inwieweit auch Patient:innen mit einem ausgeprägten Entzündungsgeschehen, gekennzeichnet durch hohe Biomarkerwerte und einem hohen Risiko für Exazerbationen, oder auch solche mit einer vergleichsweise schlechteren Reversibilität,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch zusätzlich von <i>Add-on</i>-LAMA profitieren könnten; auch die Evidenz mit Blick auf Jugendliche mit schwerem Asthma ist vergleichsweise weniger belastbar [19, 20]. Der limitierten Evidenz zum Nutzen von <i>Add-on</i>-LAMA stehen obengenannte LAMA-Nebenwirkungen gegenüber, welche von Patient:innen als stark beeinträchtigend wahrgenommen werden können und folglich zum Ablehnen der LAMA-Therapie führen [18].</p> <p>Vor dem Hintergrund der Empfehlung der aktuell gültigen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL; Empfehlungsgrad B, „sollte“, Expertenkonsens) ist der Stellenwert einer regelhaft anzuwendenden Therapieeskalation mit LAMA als zVT für eine Therapieeskalation mit einem Biologikum zu hinterfragen: So sollte die Indikation zu einem Biologikum als <i>Add-on</i>-Therapie laut NVL erst dann gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie (hochdosiertes ICS plus LABA und LAMA (Tiotropium)) keine Asthmakontrolle erreicht wurde [4]. Zusammen mit der Berücksichtigung der weiteren dargelegten Aspekte hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapieabwägung bei <i>Add-on</i>-LAMA, scheint eine Bestimmung des Zusatznutzens von Tezepelumab im Vergleich zu einer Therapieeskalation, die i.d.R. noch vor der Entscheidung zum Einsatz eines Biologikums erfolgt oder versucht worden sein sollte, daher dem vorherrschenden Versorgungsstandard und der zu erwartenden (künftigen) Versorgungswirklichkeit nicht ganz zu entsprechen. Hinzu kommt, dass die NVL-Kommission ihre</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allgemeine Empfehlung zu einem dreimonatigen Therapieversuch mit <i>Add-on</i>-LAMA (und damit ggf. nur einer kurzfristigen Verzögerung eines Therapieversuch mit <i>Add-on</i>-Biologikum) ausschließlich damit begründet, dass eine Biologika-Therapie aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden sei – d.h. mit ökonomischen Argumenten, welche für die Bestimmung der zVT gemäß VerfO des G-BA eigentlich kein Kriterium darstellen.</p> <p>Aus der Zulassungsperspektive und mit Blick auf die Studienplanung, ist zu beachten, dass ein LAMA (Tiotropium) zur Behandlung von Asthma in Deutschland erstmals im Jahr 2015 zugelassen wurde. Erst im Jahr 2020 bzw. 2021 folgten Zulassungen für Triple-Fixkombinationen. Lange Zeit waren LAMA zudem nicht in den deutschen Asthmaleitlinien empfohlen – in vielen Ländern ist diese Eskalation nach wie vor lediglich eine patientenindividuelle Therapieoption und wird in Leitlinien nicht als eine Voraussetzung für die Initiierung einer <i>Add-on</i>-Therapie mit einem Biologikum genannt [3, 22, 23]. Die Autoren der aktuell gültigen, deutschen NVL leiteten im Jahr 2020 gemäß ihrem Eindruck aus der Versorgungssituation ab, dass die Kombination ICS+LABA und LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation vielleicht aufgrund der vermeintlichen Neuartigkeit des Therapiekonzeptes (<i>Add-on</i>-LAMA bei schwerem Asthma) ggf. zu selten ausgeschöpft wird [4]. Im Zweifel könnte aber statt der Neuartigkeit der inhalativen Triple-Therapie auch das Fehlen von überzeugender Evidenz für einen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einsatz von <i>Add-on</i>-LAMA bei schwerem Asthma begründen, dass diese Therapieoption in der Versorgung nicht bei einem höheren Anteil an Patient:innen eingesetzt wird.</p> <p>Im Gegensatz dazu, zeigen die Daten zur Verschreibung von Tezepelumab in den ersten Monaten nach Markteinführung, dass ein hoher therapeutischer Bedarf für eine weitere Biologika-<i>Add-on</i>-Therapie existiert und Tezepelumab als neue und einzige Therapieoption, die unabhängig von Biomarkerwerten angezeigt ist, gut angenommen wird.</p> <p><i>Umsetzung der zVT in den Studien</i></p> <p>In den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht aus Sicht von AstraZeneca bei Zuschnitt auf die Biomarker<sub>low</sub>-Population eine im Vergleichsarm als Placebo + Standardtherapie (PBO + SoC) fortgeführte, bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA aus den obengenannten Gründen einer ausgeschöpften inhalativen Erhaltungstherapie gemäß dem medikamentösen Stufenschema zur Behandlung von Asthmapatient:innen [4]. In dieser Therapiesituation sind insbesondere Optionen für eine Eskalation der anti-entzündlichen Komponente der Erhaltungstherapie sehr eingeschränkt. Aus diesem Grund vertritt AstraZeneca die Position, dass bei diesen Patient:innen, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA – insbesondere keine Eskalation mit einem der anderen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologika – infrage kommt, die Fortführung der bisherigen Therapie des schweren Asthmas der zVT des G-BA entspricht.</p> <p>Bezogen auf die konkreten Patientencharakteristika und Rahmenbedingungen in den Tezepelumab-RCT, spricht die jeweils lange Asthmavorgeschichte der in den Studien eingeschlossenen Patient:innen (bspw. NAVIGATOR: Mediane Zeit seit der Asthma-Diagnose 20,0 bzw. 25,0 Jahre) außerdem mit hoher Wahrscheinlichkeit dafür [9], dass in der Krankheitsgeschichte bereits mindestens eine patientenindividuelle Therapieeskalation inkl. einer Asthmakontrolle mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und ggf. einem LAMA (sofern klinisch indiziert) ohne den gewünschten Erfolg versucht wurden.</p> <p>Darüber hinaus beinhaltete bei immerhin 27% (Teze + SoC) bzw. 40% (PBO + SoC) der Patient:innen der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studie NAVIGATOR die während der Studie weitergeführte Asthmaerhaltungstherapie LAMA – in diesen Fällen ist das Vorliegen einer maximalen Therapieeskalation unstrittig [9]. Zudem waren weitere Patient:innen der Studie NAVIGATOR schon vor Studieneinschluss bereits „LAMA-erfahren“: In diesen Fällen (MITT-Population: 3,56% (28/786) davon 18 Tiotropium, bzw. Biomarker<sub>low</sub>-Population: 2,11% (2/95), beide Tiotropium) wird angenommen, dass die Entscheidung <i>Add-on</i>-LAMA nicht fortzuführen bewusst getroffen wurde [24]. Für diese Patient:innen</p>	



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kam aus patientenindividuellen klinischen Gründen – bspw. aufgrund nicht ausreichender Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen/Unverträglichkeit oder aus Compliance-Gründen – eine erneute LAMA-Eskalation zu Studienbeginn oder im Studienverlauf nicht infrage.</p> <p>Auch wurde bei Patient:innen der Biomarker<sub>low</sub>-Population vereinzelt im Studienverlauf <i>Add-on</i>-LAMA ergänzt oder in der Dosis erhöht (NAVIGATOR 3,2% (3/95); DESTINATION 1,6% (1/64)), sodass die Möglichkeit zur Eskalation – wenn von behandelnden Prüfärzten als patientenindividuell notwendig erachtet – grundsätzlich möglich war und genutzt wurde [24].</p> <p>Die patientenindividuelle Entscheidung für eine Teilnahme an einer randomisierten klinischen Studie mit einem neuen Biologikum, spricht weiter dafür, dass sowohl Patient:in als auch der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin, eine solche Therapie indiziert sahen, um das Therapieziel Asthmakontrolle zu erreichen. Dabei ist hervorzuheben, dass als Ergebnis der Abwägung von Eskalationsoptionen eine Studienteilnahme mit einer aufgrund von Randomisierung lediglich 50%igen Chance auf eine experimentelle <i>Add-on</i>-Therapie mit einem neuen, vielversprechenden – da zielgerichteten – Biologikum einer Gabe von <i>Add-on</i>-LAMA (also der Eskalation nur mit einer primär bronchodilatatorischen Therapie) – ggf. aufgrund bereits erfolglosem Therapieversuch oder anderer oben dargelegter patientenindividueller Gründe – bevorzugt wurde.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unabhängig von der Argumentation, unter welchen Bedingungen Patient:innen alle verfügbaren Therapieoptionen ausgeschöpft haben, merkt AstraZeneca an, dass eine endpunktübergreifende Betrachtung einer möglichen Effektmodifikation durch LAMA bzw. Tiotropium bei Studienbeginn keine Muster zeigte, die auf einen nachweislich konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe („LAMA-ja“ vs. „LAMA-nein“) schließen lassen (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.2) [9]. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die in der Biomarker<sub>low</sub>-Population beobachteten Effekte gleichermaßen sowohl in der Subgruppe „LAMA-ja“ als auch der Subgruppe „LAMA-nein“ zu erwarten sind. Die Ergebnisse zur gesamten Biomarker<sub>low</sub>-Population mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für die Subgruppe an Patient:innen, die während der Studie durchgehend hochdosiertes ICS+LABA <u>und</u> LAMA erhielten und bei denen das Vorliegen einer maximalen Therapieeskalation unstrittig ist.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Tezepelumab blockiert spezifisch und selektiv die Interaktion des TSLP mit seinem Rezeptor. Hierdurch hemmt Tezepelumab die Produktion gleich mehrerer entzündlicher Zytokine und Zellen und setzt, entgegen den bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, am Anfang der Entzündungskaskade von schwerem Asthma an. Tezepelumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus für alle Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma unabhängig von</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eosinophilenzahlen, FeNO-Werten und Allergiestatus eine adäquate Therapieoption. In diesem Zusammenhang stellt Tezepelumab insbesondere für die Gruppe der Patient:innen mit niedrigem (&lt;76 IE/mL) oder hohem IgE-Gesamtwert (≥1.500 IE/mL), &lt;300 Eosinophilen/μL und FeNO &lt;25 ppb die derzeit einzige <i>Add-on</i>-Biologikum-Therapieoption dar: Das heißt, in der Biomarker<sub>low</sub>-Population werden jene Patient:innen abgebildet, für die aufgrund ihres patientenindividuellen Biomarkerstatus gemäß den entsprechenden zugelassenen Anwendungsgebieten keine Therapie mit einem der anderen zugelassenen Biologika Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab infrage kommt.</p> <p>Ausgehend von dem dargelegten zielgerichteten Wirkmechanismus von Tezepelumab mittels des einzigartigen Ansatzes am Anfang der Entzündungskaskade und der daraus resultierenden Hemmung verschiedener Signalwege, die für die Entstehung von schwerem Asthma verantwortlich sind, sowie unter Berücksichtigung der Leitlinien und der in Bezug auf die Gabe von LAMA dargelegten patientenindividuellen Abwägung von Therapieoptionen, ist nach Auffassung von AstraZeneca bei Patient:innen in der im Dossier-herangezogenen Biomarker<sub>low</sub>-Population mit einer unveränderten Fortführung ihrer bisherigen Therapie (hochdosiertes ICS +LABA und ggf. LAMA (Tiotropium)) die zVT umgesetzt. Dies gilt in den Tezepelumab-Studien umso mehr, da davon auszugehen ist, dass bei der ausgewählten Patientenpopulation aufgrund der langen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Asthmahistorie sämtliche verfügbaren und indizierten Therapieoptionen einschließlich LAMA unter Berücksichtigung von Leitlinien und den oben dargelegten patientenindividuellen Aspekten längst vollumfänglich ausgeschöpft wurden, ohne dass eine zufriedenstellende Asthmakontrolle erreicht werden konnte. Es bestand folglich weiterhin ein Bedarf für eine Therapieeskalation, der durch die Teilnahme an den Tezepelumab-Studien und die Aussicht auf den Erhalt einer weiteren innovativen Therapieoption gedeckt werden sollte, um das Therapieziel Asthmakontrolle zu erreichen. Für die Patient:innen der Biomarker<sub>low</sub>-Population bestand dabei ein besonders großer therapeutischer Bedarf, da bisher keine Biologika-Therapie zur Verfügung stand, die unabhängig von einem spezifischen Phänotyp und/oder Biomarkerwerten, eingesetzt werden kann. Dieser medizinische Bedarf kann nun mit Tezepelumab gedeckt werden.</p> <p>Die vorliegende Datenbasis ist daher adäquat, um den Zusatznutzen von Tezepelumab im Anwendungsgebiet Asthma für die Biomarker<sub>low</sub>-Population, d.h. für Patient:innen, die für keine der anderen derzeit verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologika in Frage kommen, zu bewerten [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für Patient:innen in der Biomarker<sub>low</sub>-Population, besteht derzeit keine anderweitige Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation, sodass die unveränderte Fortführung ihrer bisherigen Therapie der zVT entspricht. Der Zusatznutzen von</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tezepelumab im Anwendungsgebiet Asthma ist für diese Population anhand der vorgelegten Ergebnisse zu bewerten. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse, und damit die Studien NAVIGATOR und PATHWAY sowie die LTE-Studie DESTINATION herangezogen. Für Patient:innen, für die eine Eskalation mit keinem verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologikum möglich ist, zeigte sich ein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Biomarker<sub>low</sub>-Population aus den RCT-Studien mit Tezepelumab im Vergleich gegenüber einer Fortführung der bisherigen ausgeschöpften inhalativen Therapie – und zwar namentlich in Bezug auf ein deutlich niedrigeres Exazerbationsrisiko (bspw. 79,2% Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung bis Woche 52 (<i>Rate Ratio</i> [95% KI]) in IPD Meta-Analyse: 0,208 [0,064; 0,676], p=0,009; Ausmaß: erheblich), sowie auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt anhand Anzahl Patient:innen mit einer bedeutsamen Verbesserung im Patient Global Impression of Change (PGI-C; NAVIGATOR: RR [95% KI]: 1,662 [1,031; 2,681]; p=0,026; Ausmaß: gering) [9].</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand der im Dossier vorgelegten Evidenz lässt sich für Tezepelumab ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Diese Einschätzung begründet sich auf den signifikanten Ergebnissen der Biomarker<sub>low</sub>-Population sowie dem indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab (siehe nächster Abschnitt) – unterstrichen von den guten Ergebnissen in der mITT-Population [9].</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 1.9 Z. 32ff.</p> <p>S. 1.20 Z. 2ff.</p>	<p><b>Relevanz des indirekten Vergleichs gegenüber Dupilumab</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„In der Studie QUEST wurden die gemäß Stufenschema vorgegebenen Möglichkeiten der Therapieeskalation für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (vor dem Einsatz von Dupilumab) somit nicht ausgeschöpft. Dies bedeutet, dass für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab nicht die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Insgesamt ist eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.“</i></p> <p><i>„Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Dieser Vergleich eignet sich ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention schließt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.</p> <p>Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung von AstraZeneca:</u></p> <p>Da die gleichzeitige Gabe anderer <i>Add-on</i>-Biologika in den für die Nutzenbewertung herangezogenen doppelt-verblindeten Studien von Tezepelumab (NAVIGATOR, PATHWAY, DESTINATION) nicht erlaubt war, wurde im Rahmen des Dossiers für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit einem der bisher zugelassenen Biologika in Frage kommen, der medizinische Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber den vom G-BA als zVT festgelegten anderen, bereits verfügbaren Biologika über einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher adressiert. Die Wahl hinsichtlich der zVT fiel hierbei auf Dupilumab, da dieses Biologikum im vorliegenden Anwendungsgebiet unter allen Biologika die derzeit wichtigste Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation darstellt [9] und mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Zielpopulation von Dupilumab im Vergleich mit Anwendungsgebieten weiterer Biologika die größte Schnittmenge zum Anwendungsgebiet von Tezepelumab vorliegt.</p> <p>Anhand der systematischen Literaturrecherche wurden auf Seiten der zVT Dupilumab die Studien QUEST und DRI12544 identifiziert. Aufgrund der kürzeren Studiendauer (24 Wochen) wurde der indirekte Vergleich gegenüber der Studie DRI12544 als supportive Evidenz im Anhang 4G des Dossiers dargestellt [9].</p> <p>Für die Darstellung des indirekten Vergleiches in Abschnitt 4.3.2 des Modul 4A wurde auf Seiten der zVT die Studie QUEST ausgewählt.</p>	<p><i>Eignung des indirekten Vergleiches für die Nutzenbewertung</i></p> <p>Im vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Dupilumab erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch nicht dar, dass Dupilumab die individuell am besten geeignete Eskalationstherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie QUEST darstellt.</p> <p>Gemäß dem medikamentösen Stufenschema der NVL Asthma ist eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen erst indiziert, wenn unter Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird. Gleichfalls sollte die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5, welche auch eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA und LAMA umfasst, evaluiert werden, bevor bei Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 (Antikörper-Gabe) erfolgt. In der Studie QUEST führten nur 9 % der Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt stand LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. Es liegen zudem keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA für die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm der Studie QUEST dokumentieren. Es</p>



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels Tezepelumab wurden auch aufgrund der notwendigen Übereinstimmungen im Studiendesign die Studien NAVIGATOR und PATHWAY herangezogen. Als hauptsächliche Ausgangslage für den indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab wurde dann die IPD Meta-Analyse bestehend aus den Studien NAVIGATOR und PATHWAY angewendet [9].</p> <p>Sowohl in der Dupilumab-Studie QUEST, als auch in den Tezepelumab-Studien NAVIGATOR und PATHWAY, war davon auszugehen, dass Patient:innen der ICS<sub>high</sub>- bzw. mITT-Population aufgrund der langen Asthmahistorie mit ihren Erhaltungstherapien bestehend aus hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA sämtliche verfügbaren und indizierten Therapieoptionen einschließlich LAMA unter Berücksichtigung von Leitlinien und patientenindividuellen Aspekten vollumfänglich ausgeschöpft hatten, ohne dass eine zufriedenstellende Asthmakontrolle erreicht werden konnte (siehe Patientencharakteristika (Dupilumab-Studie QUEST: mittlere Zeit seit erstmaliger Asthma-Diagnose: Dupi + SoC: 21,71 Jahre vs. PBO + SoC: 21,33 Jahre; Tezepelumab-IPD Meta-Analyse: mittlere Zeit seit Asthma-Diagnose: Teze + SoC: 23,10 Jahre vs. PBO + SoC: 22,80 Jahre) [9, 25].</p> <p>Es bestand folglich für die in die Studien eingeschlossenen Patient:innen weiterhin ein Bedarf für eine Therapieeskalation, der durch die jeweilige Teilnahme an einer Biologika-Studie und die Aussicht auf den Erhalt einer weiteren innovativen neuen</p>	<p>bleibt daher unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab ist nicht gegeben. Der adjustierte indirekte Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab kann entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit auch auf Basis des indirekten Vergleiches gegenüber Dupilumab zusammenfassend für Patientengruppe a (Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) und für Patientengruppe b (Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoption gedeckt werden sollte, um das Therapieziel Asthmakontrolle zu erreichen. Für die im indirekten Vergleich gegenübergestellten Interventionsarme der Studien war zudem in beiden Fällen die Eskalation durch das jeweilige <i>Add-on</i> mit einem Biologikum gegeben.</p> <p>Außerdem wurde die Ähnlichkeit der ICS<sub>high</sub>-Population der Dupilumab-Studien zur mITT-Population der Tezepelumab-Studien anhand von Baseline- und demografischen Charakteristika der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (Dupilumab: QUEST und DRI12544 (letztere nur supportiv); Tezepelumab: IPD Meta-Analyse (bestehend aus den Studien NAVIGATOR und PATHWAY) geprüft [9]. Im Ergebnis erlaubt die ausreichende Homogenität der Studien bzgl. vorheriger und fortgeführter Asthmaerhaltungstherapie und beispielsweise Alter, Abstammung sowie Lungenfunktion zu Baseline die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches zwischen Tezepelumab und Dupilumab [9].</p> <p>Zusammenfassend ist der im Dossier dargestellte adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher von Tezepelumab zu Dupilumab über den Brückenkompator SoC + PBO für die Nutzenbewertung gegenüber der zVT aus Sicht von AstraZeneca geeignet und liefert – als der bestmögliche indirekte Vergleich zwischen Tezepelumab</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und einem anderen Biologikum – relevante Evidenz im Vergleich zur zVT [9].</p> <p>Mittels des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Dupilumab und Tezepelumab konnte gezeigt werden, dass sich für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Biologika in Frage kommen, statistisch signifikante Vorteile bzgl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer Vermeidung von Exazerbationen, die zu einem Besuch der Notaufnahme bzw. Hospitalisierung führen (<i>Rate Ratio</i> [95%-KI]: 0,350 [0,158; 0,774]; p=0,010) und</li> <li>• einer Verbesserung von patientenberichteter Asthmakontrolle (gemessen mittels Asthma Control Questionnaire (ACQ-5; RR [95%-KI]: 1,202 [1,039; 1,390]; p=0,013)</li> </ul> <p>anhand einer <i>Add-on</i>-Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Dupilumab ergeben. Zudem war Tezepelumab gegenüber einem gut etablierten Biologikum wie Dupilumab auch in den weiteren Analysen zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit vergleichbar effektiv [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca beschreiben die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Tezepelumab mit der zVT Dupilumab für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Biologika in Frage kommen, den medizinischen Zusatznutzen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber dieser wichtigen Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation aus der Wirkstoffklasse der Biologika.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs umfassen zur Morbidität die Endpunkte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>), Asthmakontrolle anhand ACQ-5 bzw. ACQ-6 und EQ-5D VAS; zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Endpunkt des standardisierten Fragebogens zur Lebensqualität bei Asthma ab 12 Jahren (AQLQ(S)+12) und zur Sicherheit Analysen zu UE jeglichen Grades und schwerwiegende UE (SUE). Dieser adjustierte indirekte Vergleich zwischen Tezepelumab und einem anderen <i>Add-on</i>-Biologikum ist aus Sicht von AstraZeneca für die Ableitung eines mindestens beträchtlichen Zusatznutzens von Tezepelumab im Anwendungsgebiet Asthma anhand der vorgelegten Ergebnisse (zusammen mit den signifikanten Ergebnissen der Biomarker<sub>low</sub> Population und unterstrichen durch die sehr guten Effekte in der mITT-Population) geeignet – und zwar namentlich in Bezug auf ein deutlich niedrigeres Exazerbationsrisiko (Ausmaß: erheblich), sowie auf die Verbesserung der Asthmakontrolle (Ausmaß: gering) [9].</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.17 Z. 3ff.	<p><b>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Zum Datum der erstmaligen Listung von Tezepelumab, dem 15.11.2022, entsprechen die Angaben des pUs nicht den Angaben der Lauer-Taxe: Sowohl der Apothekenverkaufspreis als auch der Herstellerrabatt nach §130a SGB V stimmen nicht mit den Angaben im Dossier des pUs überein. Somit können die Kosten von Tezepelumab nicht nachvollzogen werden. Der pU unterschätzt mit seinen Angaben die Arzneimittelkosten.“</i></p> <p><u>Anmerkung von AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass sich zwischen Modul 3A und der Listung der Lauer-Taxe unterschiedliche Angaben bzgl. der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels entnehmen lassen. Im Folgenden möchte AstraZeneca (unter Berücksichtigung der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe mit Datenstand zum 15.11.2022) die Kosten zu Tezepelumab wie folgt richtigstellen:</p> <p><i>Tabelle 1: Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Datenstand Lauer-Taxe: 15.11.2022)</i></p>	<p>Bezüglich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels verweist der G-BA auf die Ausführungen zu den Therapiekosten (2.4.) in den Tragenden Gründen des Beschlusses.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="293 472 1169 778"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 472 560 533">Tezepelumab (Tezspire®)</th> <th data-bbox="560 472 1010 533">AVP unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1010 472 1169 533">Kosten (€)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 533 560 778" rowspan="4">210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)</td> <td data-bbox="560 533 1010 580">AVP inkl. MwSt.</td> <td data-bbox="1010 533 1169 580">1.710,54</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 580 1010 628">Herstellerrabatt<sup>b,c</sup></td> <td data-bbox="1010 580 1169 628">94,40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 628 1010 676">Apothekenrabatt<sup>d,e</sup></td> <td data-bbox="1010 628 1169 676">1,77</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 676 1010 778">Apothekenverkaufspreis abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</td> <td data-bbox="1010 676 1169 778">1.614,37</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 794 1169 1091">           a: Datenstand 15.11.2022 (erstmalige Listung in der Lauer-Taxe)            b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (Datenstand: 15.11.2022).            c: Mit Datenstand zum 01.01.2023 veränderte sich der Herstellerrabatt von 7% auf 12% (siehe Lauer-Taxe). Der Herstellerrabatt beläuft sich ab dem 01.01.2023 auf 161,83 €.            d: Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 SGB V.            e: Mit Datenstand zum 01.02.2023 veränderte sich der Pflichtrabatt der Apotheke von 1,77 € auf 2,00 € (siehe Lauer-Taxe).            Quelle: [26].         </p> <p data-bbox="293 1161 1169 1299">           Tabelle 1 zeigt die Angaben zu den Kosten des zu bewertende Arzneimittels Tezepelumab (Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)) mit Datenstand zum 15.11.2022.         </p> <p data-bbox="293 1321 1169 1383">           Bei Tezepelumab handelt es sich um ein nicht festbetragsgebundenes Arzneimittel gemäß § 130a SGB V. Daher ist         </p>	Tezepelumab (Tezspire®)	AVP unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a</sup>	Kosten (€)	210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)	AVP inkl. MwSt.	1.710,54	Herstellerrabatt <sup>b,c</sup>	94,40	Apothekenrabatt <sup>d,e</sup>	1,77	Apothekenverkaufspreis abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	1.614,37	
Tezepelumab (Tezspire®)	AVP unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a</sup>	Kosten (€)												
210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)	AVP inkl. MwSt.	1.710,54												
	Herstellerrabatt <sup>b,c</sup>	94,40												
	Apothekenrabatt <sup>d,e</sup>	1,77												
	Apothekenverkaufspreis abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	1.614,37												

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Tabelle 1 der Apothekenverkaufspreis inklusive 19% Mehrwertsteuer und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Es wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis von Tezepelumab abgezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs.1 SGB V (1,77 € Fixabzug).</li><li>• Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (7% vom Herstellerabgabepreis; Datenstand 15.11.2022).</li></ul> <p>Der Apothekenverkaufspreis von Tezepelumab liegt bei 1.710,54 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (94,40 €) des Herstellerabgabepreises (1.348,56 €) entstehen somit folgende Kosten zu Lasten der GKV:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• GKV-Kosten in Euro pro Packung: <math>1.710,54 - 94,40 - 1,77 = 1.614,37</math>.</li></ul> <p>Zur weiteren Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde anhand des Verbrauchs von Tezepelumab die Anzahl an benötigten Packungen pro Jahr ermittelt. Gemäß Fachinformation von Tezepelumab (Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) wird eine Dosis von 210 mg 1-mal alle 4 Wochen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verabreicht (je Behandlungstag 1 Injektionslösung à 210 mg) [2]. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.730 mg.</p> <p>Eine Packung Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Pharmazentralnummer (PZN) 17882079) enthält 1 Fertigspritze. Pro Jahr werden folglich 13,0 Packungen benötigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Packungen pro Jahr: 13,0 (1 Injektionslösung à 210 mg x 13,0)/1 Stück pro Packung).</li> </ul> <p>Anschließend wurde die Anzahl an Packungen mit den Kosten der Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte multipliziert. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mussten für Tezepelumab keine berücksichtigt werden.</p> <p>Es werden 13,0 [(1 Fertigspritze x 13,0)/1 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Tezepelumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 1.614,37 €.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jahrestherapiekosten in Euro: (13,0/1) x 1.614,37= 20.986,81.</li> </ul> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Tabelle 1 lassen sich die Angaben zu den Kosten des zu bewertende Arzneimittels Tezepelumab (Tezspire®) mit Datenstand zum 15.11.2022 entnehmen. Die nachfolgenden Berechnungen zeigen die Herleitung zu den erwarteten Jahrestherapiekosten von 20.986,81 €.</p>	



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca möchte darauf hinweisen, dass sich ab dem 01.01.2023 der Herstellerrabatt von 7% auf 12% erhöht hat. Diese Erhöhung führt zu einem Herstellerrabatt von 161,83 €. Unter Berücksichtigung dieser Erhöhung belaufen sich die GKV-Kosten in Euro pro Packung ab dem 01.01.2023 und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (1,77 € sowie 161,83 €) auf 1.546,94 €. Hierdurch ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 20.110,22 €.</p> <p>Außerdem möchte AstraZeneca darauf hinweisen, dass sich ab dem 01.02.2023 der Pflichtrabatt der Apotheken von 1,77 € auf 2,00 € erhöht hat. Unter Berücksichtigung dieser Erhöhung belaufen sich die GKV-Kosten in Euro pro Packung ab dem 01.02.2023 und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (2,00 € sowie 161,83 €) auf 1.546,71 €. Hierdurch ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 20.107,23 €.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tezepelumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-122 [Stand: 10.02.2023]. 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezpire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2022]. 2022.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020.
5. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respiratory research*. 2020;21(1):268.
6. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2020;24(8):777-92.
7. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(7):454-66.
8. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. 2022;386(2):157-71.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tezepelumab (Tezpire®) Modul 4 A. 2022.
10. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*. 2017;71:849-919.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-288. 2021.
12. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasentra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigen [Stand: September 2022]. 2022.
13. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2022]. 2022.
14. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2021]. 2021.

15. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigen [Stand: Januar 2023]. 2023.
16. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen [Stand: Januar 2023]. 2023.
17. Teva B.V. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2021]. 2021.
18. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Spiriva® Respimat® [Stand: März 2020]. 2020.
19. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1).
20. Papi A, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Rogliani P, Watz H, Singh D. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in asthma - A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2021;85:14-22.
21. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2021;9(1):69-84.
22. Expert Panel Working Group of the National Heart L, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2020;146(6):1217-70.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guideline. 2017.
24. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Tezepelumab [Stand: März 2023]. 2023.
25. Sanofi-Aventis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent®) Modul 4 B. 2019.
26. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Tezepelumab (Stand: 16.02.2023). 2023.

## 5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	06.03.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab – Tezspire® (2022-11-15-D-882)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.02.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tezepelumab (Tezspire®) in folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist (Europäische Kommission, 2023).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittel Tiotropiumbromid, das unter dem Fertigarzneimittelnamen Spiriva® Respimat® seit 2014 als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Asthma bronchiale zugelassen ist (Boehringer Ingelheim, 2020).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Tezepelumab.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	



### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- [1]. Boehringer Ingelheim. (2020, März). Fachinformation Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>. Abgerufen 2. März 2023, von <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>
- [2]. Europäische Kommission. (2023, Februar 20). EMA\_Tezspire\_2022. Abgerufen 3. März 2023, von [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_de.pdf)
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023, Februar 15). Stellungnahme\_2022-11-15-D-882\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Tezelumab. Abgerufen 2. März 2023, von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6251/2022-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tezelumab\\_D-882.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6251/2022-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tezelumab_D-882.pdf)

### 5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	08.03.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab (Tezspire®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.02.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Tezepelumab (Tezspire®) im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel im Markt (Mepolizumab; Nucala), das auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist, und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</b></p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Tezepelumab wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten<sup>1</sup> bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>

<sup>1</sup> Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein. Zur besseren Lesbarkeit wird jedoch nur eine Geschlechtsform verwendet – welche das ist, liegt im Ermessen derjenigen, die den Text verfasst haben.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Anmerkung: Auf S. 15 der IQWiG Nutzenbewertung stellt das IQWiG die <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> für Tezepelumab u. a. wie folgt dar:</p> <table border="1" data-bbox="288 786 1171 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 786 732 874">Indikation</th> <th data-bbox="732 786 1171 874">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 874 732 1350">Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist</td> <td data-bbox="732 874 1171 1350">                     eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA</li> </ul>	<p>Die NVL Asthma empfiehlt bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. LAMA) als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen benannt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Für Kinder und Jugendliche wird in Stufe 6 gemäß NVL Asthma ein Therapieversuch mit Mepolizumab (ab 6 Jahren) bzw. Dupilumab (ab 12 Jahren) empfohlen: Da die Evidenz für die beiden Antikörper in dieser Patientengruppe sehr limitiert ist, erfolgt die Empfehlung jedoch nachrangig zu Omalizumab. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA</li> </ul>					

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 523 734 608"></td> <td data-bbox="734 523 1182 608">und Mepolizumab<sup>2</sup> oder Dupilumab<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 608 734 1273">Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist</td> <td data-bbox="734 608 1182 1273">                     eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>2</sup> oder Reslizumab<sup>2</sup> oder Benralizumab<sup>2</sup> oder Dupilumab<sup>2</sup></li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 1273 1182 1377"> <sup>1</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  <sup>2</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind                 </td> </tr> </table>		und Mepolizumab <sup>2</sup> oder Dupilumab <sup>2</sup>	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>2</sup> oder Reslizumab<sup>2</sup> oder Benralizumab<sup>2</sup> oder Dupilumab<sup>2</sup></li> </ul>	<sup>1</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind <sup>2</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind		hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA) nur als zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Jugendliche benannt, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind.
	und Mepolizumab <sup>2</sup> oder Dupilumab <sup>2</sup>							
Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>1</sup> oder</li> <li>• hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>2</sup> oder Reslizumab<sup>2</sup> oder Benralizumab<sup>2</sup> oder Dupilumab<sup>2</sup></li> </ul>							
<sup>1</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind <sup>2</sup> sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind								

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht des G-BA bzw. hier des IQWiG stellt Mepolizumab somit nur dann einen Teil der zVT dar, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien nicht erfüllt sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von GSK ist nicht nachvollziehbar, auf welcher Basis diese Reihenfolge definiert wurde und um welche Kriterien es sich handelt. Gemäß der aktuellen GINA Guideline gibt es keine Unterscheidung im Empfehlungsgrad zwischen den für die Indikation zugelassenen Biologika (<sup>1</sup>GINA, 2022).</p> <p>Hinzu kommt, dass Omalizumab nicht AMNOG-bewertet ist und somit nicht alle zVT-Kriterien gleichermaßen erfüllt. Dahingegen liegt für Mepolizumab gemäß G-BA Beschluss sowohl für Erwachsene als auch für Kinder in der Indikation Schweres Asthma ein Zusatznutzen vor (<sup>2</sup>G-BA, 2018;<sup>3</sup>G-BA, 2019).</p> <p>Aus den genannten Gründen sollte aus Sicht von GSK auf den Zusatz in der zVT „sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind“ und „sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien nicht erfüllt sind“ verzichtet werden.</p>	



Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Berechnung der Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zVT pro Patient bezogen auf 1 Jahr gibt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auf S. 60. folgende Kosten für Omalizumab an:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jahrestherapiekosten in € für Omalizumab: 6.342,88 €.</li></ul> <p>Dies stellt jedoch nur die <b>Untergrenze der Jahrestherapiekosten</b> von Omalizumab dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da sich die der Verbrauch von Omalizumab nach dem Körpergewicht sowie dem IgE-Basiswert richtet, ergibt sich eine Spanne des Verbrauchs von 150 mg bis zu 600 mg pro Gabe (<sup>4</sup>Novartis, 2021).</p> <p>Der pU weist darauf basierend eine Spanne der Jahrestherapiekosten aus (siehe Modul 3A, Tabelle 3-20, (siehe Modul 3A, Tabelle 3-20, <sup>5</sup>AZ, 2022). Unter Berücksichtigung der durch die Gesetzesänderungen angestiegenen gesetzlichen Rabatte ergibt sich folgende Spanne der Jahrestherapiekosten für Omalizumab:</p>	<p>Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 150 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen. Die Jahrestherapiekosten für Omalizumab sind entsprechend als Spanne im Beschluss angegeben.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jahrestherapiekosten in € für Omalizumab: 6.071,30 € - 48.570,39 €</li></ul>	

## Literaturverzeichnis

1. GINA, Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2022 06.03.2023. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf>.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Mepolizumab (Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie / Anlage XII für diesen Wirkstoff) 2018 03.03.2023. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_D-211.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf).
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren) 2019 03.03.2023. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_nAWG\\_D-390.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22_Geltende-Fassung_Mepolizumab_nAWG_D-390.pdf).
4. Novartis, Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2021 03.03.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.
5. AZ, Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tezepelumab (Tezspire®) 2022 03.03.2023. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6238/2022\\_11\\_11\\_Modul3A\\_Tezepelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6238/2022_11_11_Modul3A_Tezepelumab.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	09. März 2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab/Tezspire
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von Wirkstoffen für respiratorische Indikationen, wie z.B. das schwere Asthma, nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Tezepelumab (Tezspire®) im Anwendungsgebiet des schweren Asthmas zu folgenden Punkten Stellung:</p>	
<p><b>Für die Definition Biomarker<sub>low</sub>-Population ist eine Anzahl von &lt;150 Eosinophilen/µl heranzuziehen</b></p> <p>Im Dossier wird eine Biomarker<sub>low</sub>-Population definiert, für die gemäß Fachinformationen eine Behandlung mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen. Sanofi möchte darauf hinweisen, dass die Indikation für Dupilumab (Anti-IL4Rα), welches in der zVT als Biologikum eingeschlossen ist, bezüglich der Eosinophilen-Biomarkergrenze nicht korrekt dargestellt ist. Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut <math>\geq 150</math> Zellen/µl und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) <math>\geq 25</math> ppb, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist [1]. Somit steht Patienten mit Eosinophilenwerten von <math>\geq 150</math> Zellen/µl aktuell bereits seit 2019 eine Biologikatherapie in Form von Dupilumab zur Verfügung, welches in der zVT berücksichtigt wurde.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies wirkt sich auf die gesamten im Dossier dargestellten Analysen der Biomarker<sub>low</sub>-Population aus.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das korrekte Indikationsgebiet von Dupilumab ist zu berücksichtigen und der Grenzwert für Eosinophile in der Definition der Biomarker<sub>low</sub>-Population ist auf &lt;150/µl zu korrigieren.</p>	
<p><b>Anmerkungen zum indirekten Vergleich (ITC) zwischen Tezepelumab und Dupilumab</b></p> <p>Sanofi möchte darauf hinweisen, dass der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit Dupilumab (QUEST-Studie) über den Brückenkomparator Placebo Limitationen aufweist.</p> <p>Die Studien sind zwar ähnlich bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendauer aufgebaut, jedoch gibt es einige wichtige Unterschiede, die bei dem indirekten Vergleich hätten beachtet werden sollen:</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention schließt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Einschlusskriterien der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und QUEST unterscheiden sich bezüglich der Exazerbationsrate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In die Dupilumab-Studie QUEST wurden Patienten mit <math>\geq 1</math> schweren Exazerbationen, definiert durch Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS), Hospitalisierung oder Besuch in der Notaufnahme im Jahr vor Studienbeginn, eingeschlossen [2]</li> <li>- In der Tezepelumab-Studie NAVIGATOR wurden Patienten mit <math>\geq 2</math> schweren Exazerbationen, definiert durch Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS), Hospitalisierung oder Besuch in der Notaufnahme im Jahr vor Studienbeginn, eingeschlossen [3]</li> <li>- in die Tezepelumab-Studie PATHWAY wurden Patienten mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen, definiert durch Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS), Hospitalisierung oder Besuch in der Notaufnahme im Jahr vor Studienbeginn, eingeschlossen oder mit <math>\geq 1</math> schweren Exazerbationen mit Hospitalisierung (für mind. 24 Stunden) eingeschlossen [4]</li> </ul> <p>Die Studien unterscheiden sich also hinsichtlich der Definition und Anzahl von Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn, einem der schwerwiegendsten Symptome von Asthma und somit einem wichtigen patientenrelevanten Endpunkt. Dieser Tatsache trägt der ITC jedoch keine Rechnung/wird im ITC nicht berücksichtigt. Diese Unterschiede bei einem der zentralen Einschlusskriterien hätten jedoch bei der</p>	<p>Tezepelumab entsprechen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.</p> <p>Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.</p> <p><i>Eignung des indirekten Vergleiches für die Nutzenbewertung</i></p> <p>Im vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Dupilumab erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch nicht dar, dass Dupilumab die individuell am besten geeignete Eskalationstherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie QUEST darstellt.</p> <p>Gemäß dem medikamentösen Stufenschema der NVL Asthma ist eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen erst indiziert, wenn unter Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird. Gleichfalls sollte die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswahl der zu vergleichenden Patientenpopulationen bedacht werden müssen.</p> <p><i>Für den indirekten Vergleich wäre eine Biomarkerabhängige Population mit Eos <math>\geq 150/\mu\text{l}</math> und/oder FeNO <math>\geq 25</math> ppb darzustellen</i></p> <p>Der pU zieht die mITT-Populationen der IPD Meta-Analyse NAVIGATOR und PATHWAY für Tezepelumab heran, die Patienten mit hochdosierten ICS bei Baseline beinhaltet. Als Vergleichspopulation verwendet er für Dupilumab ebenfalls die Population der Patienten mit hochdosierten ICS bei Baseline, die in der QUEST-Studie eingeschlossen waren. Dupilumab ist jedoch nur für Patienten zugelassen, die schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation haben, gekennzeichnet durch erhöhte Bluteosinophile (<math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math>) und/oder erhöhtes FeNO (<math>\geq 25</math> ppb). Der Vergleich der Wirksamkeit von Dupilumab und Tezepelumab sollte daher basierend auf der Labelpopulation von Dupilumab (Eos <math>\geq 150/\mu\text{l}</math> und/oder FeNO <math>\geq 25</math> ppb) stattfinden, nicht auf der mITT-Population. Dies entspricht der Population, der bereits ein Biologikum zur Therapie des schweren Asthmas zur Verfügung steht.</p> <p><i>Operationalisierung des Endpunktes Verbesserung der Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 um <math>\geq 0,5</math> Punkte</i></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 um <math>\geq 0,5</math> Punkte im indirekten Vergleich weicht von der Operationalisierung der Endpunkte der Tezepelumab-Studien ab. Beim indirekten Vergleich werden nicht die nach IQWiG-Methodenpapier [5]</p>	<p>der Stufe 5, welche auch eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA und LAMA umfasst, evaluiert werden, bevor bei Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 (Antikörper-Gabe) erfolgt. In der Studie QUEST führten nur 9% der Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt stand LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. Es liegen zudem keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA für die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm der Studie QUEST dokumentieren. Es bleibt daher unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab ist nicht gegeben. Der adjustierte indirekte Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab kann entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>



Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgegebenen Relevanzschwellen für Responderanalysen von 15% der Skalenspannweite (entspricht <math>\geq 0,9</math> Punkte im ACQ-5) angewendet.</p> <p><i>Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens durch Vermeidung von Exazerbationen für Tezepelumab gegenüber Dupilumab</i></p> <p>Der pU leitet auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen Tezepelumab und Dupilumab für den Endpunkt <i>Vermeidung von Exazerbationen</i> einen statistisch signifikanten Vorteil (Modul 4, S. 204) und damit einen erheblichen Zusatznutzen ab [6]. Sanofi möchte darauf hinweisen, dass hier zu ergänzen wäre, welche Form von Exazerbationen verhindert wird. Wie in der Operationalisierung des Dossiers aufgeführt, gibt es unterschiedliche Definitionen von schweren Exazerbationen. Die Standarddefinition und die in klinischen Studien als Endpunkt verwendete ist die folgende: Schwere Exazerbation ist definiert durch Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS), Hospitalisierung oder Besuch in der Notaufnahme. Hingegen umfasst die „alternative Exazerbationsdefinition“ (Modul 4, S.1 74), auf die sich der statistisch signifikante Unterschied bezieht, lediglich solche Exazerbationen, bei denen zwar eine Hospitalisierung oder ein Besuch in der Notaufnahme notwendig war, nicht jedoch die Gabe von SCS. Dies sollte klar formuliert werden, um eine Verwechslung mit der Standarddefinition für Exazerbationen, für die sich kein statistisch signifikanter Unterschied ergeben hat, zu vermeiden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:	
	Anmerkung:	

## Literaturverzeichnis

- 1 sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen – Fachinformation. Stand: Januar 2023 [Zugriff: 09.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>
- 2 Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F. et al (2018): Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 378(26):2486-2496
- 3 Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., Chupp G., Israel E., Wechsler M.E. et al (2021): Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 384(19):1800-1809
- 4 Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM et al (2017): Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 77(10):936-946
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 02.03.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
- 6 AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Tezepelumab Modul 4A (Stand 11.11.2022) [Zugriff: 09.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6239/2022\\_11\\_11\\_Modul4A\\_Tezepelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6239/2022_11_11_Modul4A_Tezepelumab.pdf)

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Datum	1.3.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab - 2022-11-15-D-882
Stellungnahme der	<i>Deutschen Atemwegsliga e.V.</i> Dr. Peter Kardos Prof. Carl-Peter Criée

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung von Tezepelumab bei Asthma durch IQWiG (Projekt A22-122) ergab keinen Zusatznutzen für Tezepelumab. Bei der Erstellung des Dokuments waren ein medizinischer Sachverständiger zu Beantwortung von Fragen seitens des IQWiG Teams eingebunden, nicht jedoch Patienten/Patientenorganisationen, die angefragt worden seien, aber nicht geantwortet hätten. In dieser Hinsicht ist darauf hinzuweisen, dass in Rahmen der frühen Nutzenbewertung dieses Vorgehen rein formal ist, da es nicht erwartet werden kann, dass Patienten/Betroffene bereits über Erfahrungen verfügen würden.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Anwendung bei Jugendlichen (12-17 Jahre) und bei Erwachsenen. Es konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da die eingereichten Daten aus den Zulassungsstudien nicht geeignet gewesen seien, um im Vergleich zur zweckmäßigen Zusatztherapie einen Zusatznutzen festzustellen.</p> <p>Die zweckmäßige Zusatztherapie wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: „Eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hochdosierten ICS + LABA + LAMA</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hochdosierten ICS + LABA, ggf. LAMA und Omalizumab</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hochdosierten ICS + LABA, ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab“ (für Erwachsene auch Reslizumab oder Benralizumab)</li></ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Placebo-kontrollierten RCT-Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran. Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen (Biomarker<sub>low</sub>-Population) von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. Es bleibt jedoch für den weit überwiegenden Anteil dieser Patientinnen und Patienten unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Bei dem vorgelegten indirekten Vergleich bleibt jedoch unklar, ob für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen und im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.</p>

Stellungnehmer: Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Zusatztherapie wird jedoch übersehen, dass „eine patientenindividuelle Therapieeskalation“ in einer doppelblinden Biologika-Studie mit einem weiteren Biologikum nicht möglich ist. In diesem Fall könnten Tezepelumab behandelte Patienten ein zweites Biologikum verordnet bekommen. Dies dürfte vom G-BA nicht erwünscht sein und es liegt hierfür keine ausdrückliche Zulassung vor. Als Vergleichstherapie sollten nur zugelassene Therapien in Betracht gezogen werden.</p> <p>In der klinischen Praxis sehen wir einen „Zusatznutzen“ von Tezepelumab bei Patienten, die auf der Therapiestufe 5 der NVL nicht kontrolliert sind und mit Präferenz ein Biologikum und möglichst kein orales Kortikosteroid bekommen sollten. Praktisch alle diese Patienten sind bereits auf eine Triple-Therapie mit einem hochdosierten ICS, LABA und LAMA eingestellt. Wenn diese Patienten die Voraussetzungen für die Verordnung von Omalizumab, Dupilumab; Mepolizumab, Benralizumab oder Reslizumab wegen Fehlen des Th2-Entzündungsmarker nicht erfüllen, müssen sie mit OCS behandelt werden. In dem Dossier von Tezepelumab sind Subgruppenanalysen enthalten, die zeigen, dass Tezepelumab auch bei Patienten ohne erhöhte Marker der Th2-Entzündung für die Exazerbationsfrequenz signifikant, für weitere sekundäre Endpunkte tendenziell wirksam ist. Für diese Patienten ist Tezepelumab derzeit die einzige OCS-freie Alternative oder es ermöglicht zumindest eine OCS-Reduktion (selbst wenn letztere in Studien noch nicht nachgewiesen werden konnte).</p> <p>Aus der Sicht des klinisch tätigen Arztes in der ambulanten Praxis, wo die überwiegende Mehrzahl der Asthmapatienten behandelt wird, ist es</p>	<p>Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zusammenfassend für beide Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
daher wichtig, dass Tezepelumab auf dem Markt weiter für diese Patienten verfügbar bleibt.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis



## 5.6 Stellungnahme PD Dr. Geßner

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner</i> Niedergelassen in Leipzig seit 2007 Pneumologische Praxis Tauchaer Straße 12 in 04357 Leipzig ch.gessner@web.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als niedergelassener Pneumologe behandle ich in meiner eigenen Praxis in Leipzig seit 2007 unter anderem Patienten mit schwerem Asthma. Die Situation vieler dieser Patientinnen und Patienten, die oft bereits seit vielen Jahren chronisch schwer krank sind, hat sich durch die Einführung der biologischen Arzneimittel in dieser Indikation deutlich verbessert.</p> <p>Als Prüfarzt in klinischen Studien verfüge ich darüber hinaus auch über umfangreiche Erfahrungen mit der Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet Asthma einschließlich schweren Asthmas.</p> <p>Meiner klinischen und praktischen Erfahrung nach lässt sich der in den Zulassungsstudien gezeigte klinische Patientennutzen der neuen und innovativen Biologika, die mittlerweile für die reguläre Versorgung von Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma zur Verfügung stehen, auf die praktische Versorgungsrealität übertragen.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchte ich darlegen, welche therapeutischen Überlegungen wir niedergelassenen Fachärzte anstellen, um diesen Patienten zu helfen. Auch möchte ich dazu Stellung nehmen, inwiefern die zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tezepelumab eingereichten Datensätze meine Erfahrungen aus der alltäglichen Patientenversorgung widerspiegeln.</p> <p>Nach der Lektüre der IQWiG Bewertung des Wirkstoffes Tezepelumab muss ich feststellen, dass ich der Einschätzung des IQWiG aufgrund meiner praktischen und klinischen Erfahrung im Indikationsgebiet des schweren unzureichend kontrollierten Asthmas nicht folgen kann. Meiner Ansicht nach versäumt die Einschätzung des IQWiG die Berücksichtigung der Versorgungsrealität ebenso wie die</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung der aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen und die Grundsätze von verantwortlichem und ethischem Handeln.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7 Zeilen 9 ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert, dass keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte. Es wird kritisiert, dass die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Die zur Nutzenbewertung herangezogene Patientenpopulation umschließt Patienten, die sich bereits in den maximalen Behandlungsstufen nach GINA (GINA Stufen 4 und 5) befinden [1]. Eine weitere Therapieeskalation im Sinne einer Intensivierung der GINA Stufe war folglich für die betrachteten Patienten nicht oder nur in geringen Ausmaß mehr möglich. Aus meiner Praxiserfahrung heraus kann ich sagen, dass genau die Patienten mit schwerem Asthma, für das ich als Behandler eine Biologikatherapie als indiziert sehe, durch das zur Nutzenbewertung eingereichte</p>	<p>In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmathherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. In den jeweiligen Kontrollarmen der 3 Studien war zu Studienbeginn jedoch keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der jeweiligen Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenkollektiv abgebildet werden. Neben einer Hochdosis ICS+LABA Therapie, erfolgt im Einklang mit den aktuellen Leitlinien [2, 3] vor Initiierung eines Biologikums regelmäßig eine therapeutische Behandlungserprobung mit Tiotropium. Diese in der Versorgung regelhaft eingesetzten Therapieoption stand dem vorgelegten Patientenkollektiv leitliniengemäß zu Verfügung [1]. Als alternative Therapieoption in GINA Stufe 5 kann eine Therapie Omalizumab oder alternativ mit Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab erfolgen. Nachrang könnte auch eine Erhaltungstherapie mit OCS eingesetzt werden. Die Tatsache, dass die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen Biologika unterschiedliche Indikationen in der der Anwendung haben, machen sie für eine Eskalation ungeeignet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die zur Nutzenbewertung eingereichte Patientenpopulation der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ein bereits maximal eskaliertes Patientenkollektiv darstellt. Darüber hinaus sollte der GBA berücksichtigen, dass die betrachtete Patientenpopulation die Patientengruppe darstellt, welche in der realen Versorgung für die Initiierung eines Biologikums indiziert ist und dringend auf die Behandlung mit den innovativen Biologika angewiesen ist. Für diese</p>	<p>zwischen Tezepelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass bezogen auf die Biomarker<sub>low</sub>-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA eine ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen.</p> <p>In der Biomarker<sub>low</sub>-Population der Studie NAVIGATOR erhielten 73 % (Interventionsarm) und 60 % (Placeboarm) und in der entsprechenden Population der Studie PATHWAY 100 % (Interventionsarm) und 89 % (Placeboarm) zu Studienbeginn kein LAMA. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA). Die zusätzliche Gabe von LAMA stellt auch für die Patientinnen und Patienten, für die kein</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gruppe von schweren Asthma Patienten bedeutet die Behandlung mit den neuen Biologika eine dringende und beträchtliche Verbesserung, nicht nur des Zustandes ihrer Asthmaerkrankung, sondern auch ihrer gesamten Lebensqualität und Zukunftsperspektive. Der gemeinsame Bundesausschluss sollte die vorgelegte Evidenz daher unbedingt in ihrem vollen Umfang für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tezepelumab berücksichtigen.</p>	<p>Biologikum geeignet ist, eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.</p> <p>Die Initiierung einer Kontrollmedikation mit LAMA war während der Behandlungsphase in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt. In der Studie PATHWAY und der Extensionsstudie DESTINATION war eine Anpassung der Kontrollmedikation laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers möglich. Im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass eine Anpassung der Therapie mit LAMA in der Studie PATHWAY bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten und in der Studie DESTINATION bei 1,6 % der Patientinnen und Patienten erfolgt sei. Informationen dazu, ob und wie viele Patientinnen und Patienten in der Krankheitsgeschichte bereits eine Therapie mit LAMA erhalten haben, die aus bestimmten Gründen nicht fortgeführt wurde, seien in den 3 Studien nicht erhoben worden.</p> <p>Es bleibt daher für den weit überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten der Biomarker<sub>low</sub>-Populationen unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Eine Umsetzung der</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen ist nicht gegeben. Die Ergebnisse der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION können entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
<p>Seite 19 Zeilen 11 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert die fehlende bzw. zu geringe Therapieeskalation mit Tiotropium (einem LAMA) in den vorgelegten Studiendaten.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken:</p> <p>Wie im obigen Abschnitt ausgeführt, erfolgt im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen [2, 3] <b>vor Initiierung eines Biologikums</b> (nicht zuletzt aus wirtschaftlichen Gründen) regelmäßig eine therapeutische Behandlungserprobung mit Tiotropium. Für einen sehr überschaubaren Anteil der Patienten bewirkt die zusätzliche Bronchodilatation mit Tiotropium eine Besserung der Symptomkontrolle. Viele schweren Asthmapatienten weisen erfahrungsgemäß, möglicherweise aufgrund von bestehenden Gewebeveränderungen, entstanden durch die andauernde, chronische Entzündung des Lungengewebes, nur noch</p>	<p>Der G-BA verweist auf seine Ausführungen zur vorangehenden Anmerkung.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen geringen Grad der Reversibilität auf. Für diese und einige andere Patienten wird der Einsatz von Tiotropium als „zusätzlicher dauerhaft einzusetzender <b>Bronchodilatator</b>“ [4] folglich nicht zu einem therapeutischen Erfolg in Hinblick auf eine verbesserte Asthmakontrolle führen und ist demnach für diese Patienten auch nicht zwingend indiziert bzw. wird nach ggf. erfolgtem <b>erfolglosem</b> Therapieversuch wieder abgesetzt. Die Forderung seitens des IQWiG einer nochmaligen Therapieeskalation mit Tiotropium innerhalb der Studie, obwohl diese Substanz wahrscheinlich aufgrund im Vorfeld fehlender Wirksamkeit nicht in die laufende Therapie einbezogen wurde, erschließt sich mir nicht. Von einer unzureichend intensiven Erhaltungstherapie würde ich meiner Erfahrung nach hier nicht sprechen wollen. Darüber hinaus ist festzustellen, dass es sich bei der Substanz um einen Bronchodilatator handelt, nicht um eine primär entzündliche Substanz. Eine solche wäre aber in der Therapieeskalation einer entzündlichen Atemwegserkrankung sinnvoll. Daher stammt auch die Formulierung „<b>ggf.</b>“ in den Leitlinien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte bei seiner Bewertung berücksichtigen, dass eine nochmalige Therapieeskalation mit Tiotropium im Versorgungsalltag nicht regelhaft vorgenommen</p>	



Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird und daher auch nicht, wie vom IQWiG beschrieben, indiziert gewesen wäre. Folglich sollte der GBA anerkennen, dass keine weitere Therapieeskalation mit einem 3. Kontrollmedikament, das im Wirkmechanismus nicht antientzündlich, sondern bronchierweiternd ist, infrage kommt und dies bei der Nutzenbewertung von Tezepelumab berücksichtigen.</p>	
Seite 17 Zeilen 16 ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert, dass keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde. In diesem Zusammenhang werden die zweckmäßigen Vergleichstherapien aufgeführt, die eine Medikation mit Omalizumab oder mit Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder auch Dupilumab enthalten. Der indirekte Vergleich zu Dupilumab wird als ungeeignet für eine Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Die Ausführungen des IQWiG suggerieren eine Studie von Tezepelumab gegen die o.g. anderen Biologika. Die verbietet sich, wenn man das Wirkprofil der einzelnen Substanzen im Vergleich zu Tezepelumab vergleicht. Bei den Substanzen Omalizumab oder mit Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder auch Dupilumab bestehen unterschiedliche Zulassungen aufgrund</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Placebo-kontrollierten RCT-Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran. Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen (Biomarker<sub>low</sub>-Population) von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. Es bleibt jedoch für den weit überwiegenden Anteil dieser Patientinnen und Patienten unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab über den</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlicher Wirkmechanismen und Angriffspunkte der Biologika. Eine Aufspaltung in ggf. drei oder mehr Substudien ist bei der Größe der Patientenpopulation eher lebensfremd. Somit bleibt nur der indirekte Vergleich. Auch die Kombination aus mehreren Antikörpern im Rahmen einer Therapieeskalation innerhalb dieser doppelt-verblindeten Studien wäre aus medizinischen Sicherheitsaspekten ethisch als hochbedenklich einzustufen. Daher sind für mich aus medizinischer Sicht die Ausführungen des IQWiG, dass keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die im Dossier dargestellte Patientenpopulation patientenindividuell bereits optimal vorththerapiert war. Der GBA sollte die Forderung des direkten Vergleichs zu Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab relativieren und somit die gesamte vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tezepelumab berücksichtigen.</p>	<p>Brückenkomparator Placebo vor. Bei dem vorgelegten indirekten Vergleich bleibt jedoch unklar, ob für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vorthherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in den Biomarker<sub>low</sub>-Populationen und im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zusammenfassend für beide Patientengruppen nicht belegt.</p>

<p>Seite 18 Zeilen 20 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG würdigt nicht die Auswertung der Subpopulation von Patienten, für die keines der bisher zugelassenen Biologika infrage kommt und die in der Studie profitiert haben.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken:</p> <p>Vor allem für Patienten, für es bisher keine adäquate Therapie gibt, stellt Tezepelumab eine Option dar, durch eine erfolgreiche Therapie ihre Lebensqualität und eine Rückkehr zur Teilhabe am Arbeitsleben zurückzugewinnen. Aus meiner Erfahrung von der Behandlung dieses Patienten ergibt sich die Möglichkeit, Patienten, die bisher aufgrund fehlender Alternativen immer noch mit oralen Steroiden dauernd oder mit wiederholten und langen Prednisolonstossen behandelt wurden, eine nebenwirkungsarme und bessere alternative zu geben. Hier sehe ich aus meinem klinischen Alltag und den bisherigen Erfahrungen mit dieser Substanz einen deutlichen Nutzen für meine Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die im Dossier dargestellte Patientenpopulation, für die keines der bisher zugelassenen Biologika infrage kommt und die als Subpopulation ausgewertet wurden, von der Therapie mit Tezepelumab profitiert haben und einen Zusatznutzen hatten und dies in der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tezepelumab berücksichtigen.</p>	
---	--	--

## Literaturverzeichnis

- 1) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tezepelumab (Tezspire®) - Modul 4  
verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6239/2022\\_11\\_11\\_Modul4A\\_Tezelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6239/2022_11_11_Modul4A_Tezelumab.pdf)
- 2) S2k – Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma  
verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-009l\\_S2k\\_Asthma\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2017-11\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf)
- 3) Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma  
verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage>
- 4) Fachinformation - Spiriva® Respimat® (Stand: August 2014)  
verfügbar unter:  
[https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user\\_upload/download/fachinformationen/fi\\_spiriva\\_respimat.pdf](https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user_upload/download/fachinformationen/fi_spiriva_respimat.pdf)
- 5) Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.  
verfügbar unter: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

## 5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Tezepelumab (Tezspire)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2023 eine Nutzenbewertung zu Tezepelumab (Tezspire) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Hierbei unterscheidet das IQWiG zwischen a) Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und b) Erwachsenen. Bei beiden Patient:innengruppen werden mehrere alternative Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben. Das IQWiG sieht bei den Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren sowie bei den Erwachsenen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen würden. Das Institut begründet dies damit, dass die vorgelegten Daten ungeeignet seien, da verschiedene patient:innenindividuelle Therapieeskalationen und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurden. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Mindestausmaß beträchtlich und verweist dabei insbesondere auf das deutlich niedrigere Exazerbationsrisiko.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tezepelumab nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tezepelumab (D-882)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. März 2023

von 10:00 Uhr bis 10:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca**:

Herr Schulze

Frau Terzeiva

Herr Dr. Mokros

Frau Surmund

Angemeldeter Teilnehmender der **Pneumologischen Praxis Leipzig**:

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Atemwegsliga e. V.**:

Herr Dr. Kardos

Herr Prof. Dr. Criée

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kurucz

Herr Azabdaftari

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Zimmermann

Frau Zankel

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Hoffmann

Frau Dr. Sonnemann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung gemäß § 35 Abs. 3 Satz 2 SGB V begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Hecken heute nicht anwesend. Ich bin sein Stellvertreter im Arzneimittelausschuss. Mein Name ist Christian Zahn, und ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Unsere erste Anhörung heute Morgen bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 10. Februar 2023 zum Wirkstoff Tezepelumab in der Indikation als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Deshalb bin ich gehalten, die Anwesenheitsliste formell festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca sollten anwesend sein: Herr Schule, Frau Terzeiva, Herr Dr. Mokros

(Frau Terzeiva, AstraZeneca: Er hat Schwierigkeiten, ist aber sicher gleich dabei.)

und Frau Surmund, von der Deutschen Atemwegsliga Herr Professor Criée – Fragezeichen – und Herr Dr. Kardos – beide nicht –, von der Pneumologischen Praxis Leipzig Herr PD Dr. Geßner. Seien Sie herzlich willkommen. Dann müssen wir wegen der Deutschen Atemwegsliga noch warten. Von Sanofi sollten anwesend sein Frau Dr. Kurucz und Herr Azabdaftari, von Glaxo Frau Dr. Zimmermann und Frau Zankel, von Boehringer Frau Hoffmann und Frau Dr. Sonnemann – sie ist offenbar noch nicht da – sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Wie immer beginnen wir mit der Einführung des pharmazeutischen Unternehmers. Wer von Ihnen macht das?

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Das übernehme ich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Schulze, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Bevor wir auf die konkreten Punkte zu sprechen kommen, möchte ich kurz die Teilnehmer seitens AstraZeneca vorstellen. Wir sind hier mit Frau Terzeiva aus dem Bereich Medical Evidence und Frau Surmund und mir aus dem Bereich Market Access. Herr Mokros hat leider gerade technische Probleme mit dem Einwählen. Er kommt aus der Medizin. Wir hoffen, dass er sich gleich dazuwählen wird.

In meinen Eingangsworten möchte ich gern auf folgende zwei Punkte eingehen: Im ersten Punkt möchte ich auf die Schwere der Erkrankung und den vorherrschenden ungedeckten therapeutischen Bedarf beim schweren unkontrollierten Asthma eingehen. Zweitens möchte ich auf die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tezepelumab und den von uns abgeleiteten Zusatznutzen eingehen.

Ich beginne mit dem ersten Punkt: Wir sprechen hier von schwerkranken Patienten, deren Leben mit der Erkrankung Asthma durch eine belastende Symptomatik mit wiederkehrenden und meist unvorhersehbaren Episoden von Atemnot, Engegefühl in der Brust, Erstickungsangst und Husten gekennzeichnet ist, Symptome, die unter anderem auf die zugrunde liegenden Entzündungsprozesse in den Atemwegen zurückzuführen sind. Durch die Schwere der Asthmasymptomatik sind diese Patienten maßgeblich in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Zudem haben die Patienten meist schon einen sehr langen Leidensweg mit der Erkrankung hinter sich.

Die Patienten in unseren Studien zu Tezepelumab haben im Durchschnitt seit circa 24 Jahren Asthma. Sie sind also schon meist über 20 Jahre lang wegen ihrer Erkrankung in Behandlung, und es ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte in dieser langen Krankheitsgeschichte

bereits alles ihnen Mögliche versucht haben, um diese schwerkranken Patienten nicht unkontrolliert zu lassen und dass patientenindividuell therapiert und eskaliert wurde mit hochdosierten ICS, LABA und wenn patientenindividuell angezeigt, einem LAMA. Dennoch konnte bei diesen Patienten leider keine entsprechende Asthmakontrolle erreicht werden.

Das bedeutet konkret, dass sie Patienten weiter unter den schwerwiegenden Symptomen und häufig schweren und unkontrollierten und teils lebensbedrohlichen Exazerbationen leiden. Diese Exazerbationen machen häufig die Aufnahme in der Notaufnahme oder die Hospitalisierung erforderlich, und die Patienten erleben das über Jahre hinweg. Außerdem nehmen sie teils erhebliche medikamentenassoziierte Risiken in Form von Nebenwirkungen durch die dauerhafte Behandlung mit aktuellen Therapieoptionen, zum Beispiel dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder LAMA, in Kauf.

Trotz der Tatsache, dass zur weiteren Therapieeskalation bereits verschiedene Biologikatherapien zur Verfügung stehen, gibt es weiterhin einen relevanten Anteil an Patienten, die von den vorhandenen Biologikatherapien aus unterschiedlichen Gründen nicht profitieren, da diese Biologika nur gezielt an einem Signalweg ansetzen oder Patienten für derzeit verfügbare Biologika nicht infrage kommen.

Es ist davon auszugehen, dass circa 60 Prozent der Patienten aufgrund multipler Entzündungstreiber als Krankheitsursache nicht eindeutig einem spezifischen Asthmaphänotyp zugewiesen werden und damit nicht oder nur bedingt für eine gezielte Therapie mit einem der anderen Biologika infrage kommen. Wichtig ist, an dieser Stelle hervorzuheben, dass sich die Erkrankung Asthma über die Zeit verändern kann und zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Signalwege aktiv sein können, sodass hier eine eindeutige Phänotypisierung und damit der gezielte Einsatz eines anderen Biologikums nur bedingt angezeigt ist. Gleichzeitig kommen circa 20 Prozent der Asthmapatienten für derzeit verfügbare Biologika aufgrund der entsprechenden Zulassungen nicht infrage.

Somit liegt in der Indikation, über die wir heute sprechen, das schwere, unkontrollierte Asthma, weiterhin ein sehr hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf vor, insbesondere für sogenannte Mischtypen mit unterschiedlichen Entzündungstreibern und Phänotypen des Asthmas und beispielsweise auch bei Patienten mit geringen Eosinophilen-Werten, für die der Einsatz der aktuell verfügbaren Biologika nicht möglich ist.

Genau hier kann Tezepelumab als neue Therapieoption einen wichtigen Beitrag leisten, um diese große therapeutische Lücke zu schließen. Das bringt mich zu meinem zweiten Punkt, der Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tezepelumab und den in diesem Kontext zu bewertenden Zusatznutzen.

Mit Tezepelumab steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die sich von den aktuell bereits verfügbaren Biologikatherapien durch einen neuartigen Wirkmechanismus abgrenzt. Tezepelumab setzt nämlich direkt an der Spitze der Entzündungskaskade der Asthmaerkrankung an und hemmt damit alle nachfolgenden Signalwege. Die bis zur Zulassung von Tezepelumab verfügbaren Biologika adressieren hingegen andere Treiber von Signalwegen, die in der Entzündungskaskade nachgeordnet sind, und setzen somit später an. Das Besondere an diesem breiten Wirkmechanismus ist, dass Tezepelumab damit unabhängig von Biomarkerwerten und auch unabhängig vom Treiber der Entzündung oder dem Asthmaphänotyp geeignet ist und somit für alle Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma eingesetzt werden kann. Dieser Therapieansatz ist einzigartig.

Die Daten der Zulassungsstudien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION, die wir im Nutzendossier dargestellt haben, zeigen dies eindrucksvoll. Wir konnten mit den eingereichten Daten sehr starke signifikante Effekte zugunsten von Tezepelumab unabhängig von Biomarkerwerten oder Asthmaphänotyp für das gesamte Anwendungsgebiet zeigen. Allerdings wissen wir auch aus früheren Bewertungsverfahren im Indikationsgebiet, dass die Daten der Zulassungsstudien die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung nicht in

Gänze bedienen können, da der G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mittlerweile auch Biologikatherapien definiert hat.

Die Daten der Zulassungsstudien, die ich zuvor erwähnte, wurden für das Dossier deshalb noch einmal zusätzlich zugeschnitten, um den Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerecht zu werden. Das wurde in unserem Dossier durch die Biomarker<sub>low</sub>-Population abgebildet. Diese Population umfasst alle Patienten, die aufgrund ihrer individuellen Biomarkerwerte nicht für eine Behandlung mit einem anderen Biologikum infrage kommen, und es zeigt sich trotz des Zuschnitts und der kleinen Patientenzahlen dieser Population der Biomarker<sub>low</sub>-Patienten eine Bestätigung der starken Ergebnisse aus der breiten Zulassungspopulation.

Wir sehen also anhand der Datenlage zu Tezepelumab, insbesondere anhand der Daten der Zulassungsstudien sowie der zuvor erwähnten zugeschnittenen Daten der Biomarker<sub>low</sub>-Population, aber auch anhand von Berichten aus der Versorgungsrealität ein breites Patientenkollektiv, das von einer Behandlung mit Tezepelumab profitieren kann. Das sind einerseits die sogenannten Mischtypen, bei denen kein eindeutiger Treiber der Entzündung oder des Asthmaphänotyps vorliegt, was durch die Daten der breiten Population aus den Zulassungsstudien adressiert wird. Mit diesen Daten konnten wir unter Tezepelumab konkret eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos von schweren Exazerbationen um 80 Prozent nachweisen und gleichzeitig eine Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle, Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zudem gibt es Patienten, bei denen zwar andere Biologika infrage kommen, jedoch keine ausreichende Kontrolle des Asthmas erreicht werden kann. Auch hier kann der Einsatz von Tezepelumab eine Verbesserung für die Patienten bringen. Dies zeigt sich in dem von uns vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab. Wir sehen auch hier eine Reduktion der jährlichen Exazerbationen, konkret eine 65-prozentige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate sowie eine Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle, gemessen mittels des Asthma Control Questionnaires um 20 Prozent.

Insbesondere zeigt sich die Wirkung von Tezepelumab dort, wo andere Biologika nicht infrage kommen. Im Dossier ist das durch die bereits angesprochene Biomarker<sub>low</sub>-Population angesprochen. Diese umfasst alle Patienten, die aufgrund des Biomarkerstatus für eine Behandlung mit anderen Biologika nicht infrage kommen, bei denen es also keine andere Therapieoption gibt und folglich der höchste Unmet need vorherrscht. In dieser Population sehen wir konkret die Anforderungen des G-BA zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erfüllt.

Ich möchte nochmals in Erinnerung rufen, dass wir hier von Patienten mit einer sehr langen Astmahistorie von über 20 Jahren sprechen, bei denen davon auszugehen ist, dass jeder mögliche Therapieversuch durch den behandelnden Arzt bereits erfolgt ist und somit die Möglichkeiten zur Therapieescalation ausgeschöpft sind. Das gilt auch, falls angezeigt, für den patientenindividuellen Therapieversuch mit LAMA. Gleichzeitig kommen in dieser Gruppe der Biomarker<sub>low</sub> andere Biologika als Therapiealternative nicht infrage. Bei diesen Patienten der Biomarker<sub>low</sub>-Population sehen wir ebenfalls eine deutliche Reduktion von schweren Exazerbationen, konkret eine 79-prozentige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des Patient Global Impression of Change-Fragebogens.

Im Fazit bleibt somit für den Zusatznutzen aus unserer Sicht Folgendes festzuhalten: Tezepelumab deckt einen weiterhin sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf beim schweren Asthma und zeigt beispiellose Effekte in den Zulassungsstudien in einer breiten Patientenpopulation in Bezug auf die Reduktion von schweren Exazerbationen sowie eine Verbesserung der Asthmakontrolle, Symptomatik und Lebensqualität. Damit deckt Tezepelumab eine relevante Lücke in der Versorgung und kann durch den einzigartigen

Wirkmechanismus unabhängig von Biomarkerwerten und Asthmaphänotyp für alle Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma effektiv eingesetzt werden.

Genau das bestätigt sich in den zugeschnittenen Daten bei den Patienten, bei denen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation ausgeschöpft sind und für die eine Behandlung mit anderen Biologika nicht infrage kommt, der Biomarker<sub>low</sub>-Population aus unserem Nutzendossier. In dieser Population der Biomarker<sub>low</sub>-Patienten sehen wir einen Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen anhand der Ergebnisse zur Reduktion von schweren Exazerbationen und der Verbesserung der Lebensqualität. – Vielen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen. Ich glaube, Herr Mokros ist mittlerweile seitens AstraZeneca auch zugeschaltet. Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schulze, für diese Stellungnahme. Ich habe eine Frage an die Kliniker: Sind Herr Professor Criée und Herr Dr. Kardos inzwischen anwesend? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir heute nur einen Kliniker. Das ist sehr schade. Ich habe an Herrn Privatdozent Dr. Geßner eine Frage: Wie werden Patientinnen und Patienten im klinischen Alltag behandelt – darauf hat Herr Schulze eben hingewiesen –, die mit einer Kombination aus hochdosierten ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind, aber für die kein Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt? Herr Dr. Geßner, könnten Sie das vielleicht noch einmal zusammenfassen?

**Herr PD Dr. Geßner:** Das sind unsere Problempatienten, um die es uns bisher immer gegangen ist. Das ist richtig zusammengefasst. Diese Patienten haben vor allem das Problem, dass sie immer wieder Exazerbationen haben, wobei wir leider gezwungen sind, diese Exazerbationen mit oralen Steroiden zu behandeln. Da wir um den Schaden der oralen Steroide in der Langzeittherapie wissen, ist es nicht mehr das, was vielleicht vor fünf bis zehn Jahren war, dass man mit einer Dauertherapie mit Prednisolon arbeitet oder das reduziert, sondern diese Patienten in sehr vielen Fällen bei Exazerbationen mit gepulsten Prednisolonstößen in der akuten Phase behandelt. Es ist sicher so, dass eine Optimierung der Devices erfolgt. Wir haben leider einen Teil der Patienten, von denen wir wissen, dass nicht alle Inhalativa das bringen, was wir uns wünschen.

Was bei diesen Patienten fehlt ist ein Add-on einer antientzündlichen Therapie. Das ist im Endeffekt das Besondere; denn wenn wir uns die Therapie mit den hochdosierten inhalativen Steroiden anschauen, ist es vor allem die antientzündliche Komponente, die dabei ist. Sicher versucht man, für solche Patienten Möglichkeiten zu finden oder wir haben versucht, zu schauen, inwieweit ein Einsatz der vorhandenen Biologika möglich ist. Aber wir haben immer wieder diese Patienten, bei denen das nicht der Fall ist. Dann bleibt uns nur die Wahl der Steroide, aber nicht in Dauertherapie, das Ganze häufig in gepulsten Stößen zu behandeln.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Wer von den Teilnehmern möchte Fragen stellen? – Frau Bickel, bitte, von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage: Sie haben eine Teilpopulation gebildet. Darauf sind Sie vonseiten des pU eben in der Anmoderation eingegangen und haben quasi eine Low-Population gebildet und bestimmte Charakteristika wie zum Beispiel, dass die Eosinophilenzahl zu Baseline keine 300 sein musste usw. Sie haben bestimmte Kriterien beschrieben. Ich würde trotzdem eine Frage an Herrn Dr. Geßner stellen. Laut Fachinformation haben wir nicht gefunden, dass Mepolizumab nicht auch bei einer Eosinophilenzahl kleiner 300 eingesetzt werden könnte. Wie sieht das in der Praxis aus? Würden Sie solche Patienten, die noch hohe Entzündungswerte haben etc. beispielsweise mit Mepolizumab behandeln, auch wenn die Eosinophilenzahl kleiner 300 ist?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Herr Dr. Geßner, bitte.

**Herr PD Dr. Geßner:** Ich denke, an der Stelle ist es wichtig, auf die neue S2k-Leitlinie für Fachärzte hinzuweisen, die vor einigen Tagen veröffentlicht wurde und in deren Leitlinienkommission ich vertreten war und für den BDP aktiv gewesen bin. Hier haben wir uns

dem Thema der Biologika, die wir zur Verfügung haben, intensiv gewidmet und ganz klar dargestellt, dass wir vor allem für die Anti-IL-5-Therapie – das ist in den Studien gewesen – nur Patienten für geeignet halten, die, wenn sie nicht unter oralen Steroiden sind, über 300 Eosinophile haben. Es war in den Studien so, dass Patienten, die mit 150 Eos behandelt wurden, wenn sie unter einer laufenden, ständigen Therapie mit den oralen Steroiden standen, weil wir wissen, dass diese Therapie die Eosinophilenzahl beeinflusst.

Wir wissen aus unseren Studien und vor allem aus der klinischen Erfahrung – das muss man einmal sagen –, dass dann diese Biologika in ihrer Einschränkung bei diesen Patienten nicht helfen. Wir empfehlen deshalb, dass man bei solchen Patienten, wenn man unter einer oralen Steroidtherapie wirklich nur 150 hat, eine Therapie über ein Viertel- oder maximal ein halbes Jahr versucht, dass dort ein Ansprechen entsprechend den Zulassungen ist. Da gibt es aus meiner Sicht immer wieder einen Bedarf, vor allem für Patienten, die niedrige Eosinophile, ein niedriges exhalierbares Stickstoffmonoxid haben, die im Endeffekt nicht auf die klassischen Biologika vorhanden sind.

Im klinischen Alltag kann man sagen, dass wir aufgrund des Ansatzes von Tezepelumab – wie es dargestellt wurde – bei diesen Patienten eine gute Wirkung sehen, die auch mit anderen Biologika behandelt werden, dass man dort vergleichbare Ergebnisse sieht. Vor allem bei dem Need der Patienten, die die Problempatienten sind, bei denen wir nicht weiterkommen, haben wir in den Studien – ich hatte das Glück, an den Studien teilnehmen zu dürfen – bei den Patienten gesehen, dass wir einen positiven Effekt haben. Man muss sagen, das ist nicht die Masse von Patienten. Wir reden hier nicht von Tausenden, sondern von einer eingeschränkten Anzahl von Patienten, die aber im Endeffekt nicht in den Genuss dieser neuen Medikamente kommen und deshalb hinsichtlich Lebensqualität und Einschränkungen hinsichtlich ihres Arbeitslebens große Probleme haben. Hier sehe ich vor allem die Möglichkeit, dass uns Tezepelumab in der Behandlung weiterbringt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. Ist damit die Frage beantwortet, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. Wir haben noch eine NVL, die gültig ist. Die NVL ist eine S3-Leitlinie, die bis 2025 gültig ist. Sie sagt hinsichtlich der Eosinophilen, dass ein höheres Ansprechen zumindest für die bislang verfügbaren Antikörper bei höheren Eosinophilen gegeben wird, aber das ist nicht ganz klar, so, wie Sie das gerade formuliert haben.

**Herr PD Dr. Geßner:** Wie gesagt, die neue S2k-Leitlinie ist in Konkordanz mit dem, was die Nationale Versorgungsleitlinie hat. Darin steht nichts anderes, sondern wir konkretisieren es und haben es den Entwicklungen angepasst. Wir wissen, dass ein Patient mit 100 Eosinophilen nicht für eine Therapie zum Beispiel mit Mepolizumab geeignet ist, weil wir dort den Effekt nicht sehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Bickel noch einmal unmittelbar dazu.

**Frau Bickel:** Das ist ein anderer Punkt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, dann Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Göppel:** Wir haben eine Frage zu den Patientenzahlen. Wie viele Patienten kommen jetzt hinzu, die bisher nicht mit einem Biologikum behandelt werden konnten und für die mit Tezepelumab jetzt erstmals die Möglichkeit besteht? Von welcher Größenordnung sprechen wir da? Das ist eine Frage an den pU und den Kliniker.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Zunächst an den pU. Wer macht das?

**Frau Surmund (AstraZeneca):** Wir haben die Patientenzahlen im Dossier für die gesamte Labelpopulation dargestellt. Wir gehen davon aus, dass das im Zusammenhang mit dem breiten Anwendungsgebiet von Tezepelumab potenziell 42.000 bis 86.000 sind, die für die Therapie gemäß dem Label von Tezepelumab infrage kommen. Zu den genauen Zahlen zu der



Biomarker<sub>low</sub>-Population haben wir keine exakten Daten vorliegen. Wir gehen aber durch Expertengespräche und von dem, was Herr Geßner sagte, davon aus, dass es ein kleinerer Anteil sein wird. Bis zu 30 Prozent kann man vielleicht annehmen. Herr Geßner, Sie können vielleicht auch noch etwas dazu sagen. Eine genaue Zahl kann ich Ihnen dazu aber nicht nennen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Können Sie das ergänzen, Herr Dr. Geßner?

**Herr PD Dr. Geßner:** Ich würde dem zustimmen, dass im Endeffekt 20 bis 30 Prozent hinzukommen; denn das Label von Tezepelumab deckt auch die anderen Biologika mit ab.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Göppel. – Jetzt ist Frau Bickel noch einmal an der Reihe. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mir geht es noch einmal um die Leitlinien und die Leitlinienempfehlung. Ich habe die S2k-Leitlinie auf und zitiere daraus. Das ist die Empfehlung E26. Dort steht: „Bei unzureichender Asthmakontrolle unter hoch- bzw. höchstdosierter ICS LABA-Dauertherapie sollte ein Therapieversuch mit einem zusätzlichen LAMA entweder in freier oder in fixer Kombination unternommen werden, bevor eine Zusatztherapie mit einem Biologikum geprüft wird.“ Wenn man sich die Einschlusskriterien dieser Studien anschaut, die wir vorliegen haben, war zum Teil die Gabe der LAMA nicht erlaubt. Beispielsweise war es in der Studie NAVIGATOR so, dass die Patienten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen sollten. Einschlusskriterium war auch: Eine Anpassung der Medikation war in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt.

Es gibt noch die Studie PATHWAY. Dort sollten die Patienten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Dann steht dort auch: Änderungen der Asthmamedikation waren jedoch nach ärztlichem Ermessen möglich. Dann wollte ich noch fragen: Ist es richtig, dass gleichzeitig das Kriterium galt, dass die Rücksprache mit dem Sponsor erfolgen musste? Das heißt, wenn eine Anpassung der Therapie eines LAMAs – die hatten wirklich eine unzureichende Einstellung mit LAMAs –, dass vorher erst der Sponsor gefragt werden musste. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen. Dann noch die Frage an Sie, Herr Dr. Geßner: Habe ich das richtig verstanden, bevor man eine Biologikatherapie ausprobieren sollte, sollte man ein LAMA ausprobiert haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. – Ich schlage vor, dass zunächst der pU antwortet und anschließend Herr Dr. Geßner. Wer macht das vom pU? – Bitte schön, Frau Terzeiva.

**Frau Terzeiva (AstraZeneca):** Tatsächlich war in der Studie PATHWAY eine Anpassung möglich. Sie sollte aber mit dem Sponsor besprochen und in der Akte des Patienten aufgeschrieben werden. Es war die freie Wahl des Arztes.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Geßner.

**Herr PD Dr. Geßner:** Die Diskussionen um das LAMA – die waren auch im Dossier immer wieder gewesen. Ich denke, hier besteht ein gewisses medizinisches Missverständnis. Die LAMAs sind Medikamente, die nicht primär antientzündlich wirken, sondern nur die Bronchialwege erweitern. Es ist ein Bronchodilatator. Aus der Erfahrung der Asthmatherapie ist es so, dass dieses Medikament bei diesen Patienten, wenn es nicht in der Kombination in den Studien war – und das kann ich zumindest für die Patienten, die ich behandelt habe, in jedem Fall sagen – im Vorfeld probiert wurde. Das heißt, es erfolgte ein Therapieversuch.

Im Endeffekt ist es so, dass diese Substanzgruppe leider bei unseren schweren Asthmatikern in einer doch eher größeren Anzahl, als man es vielleicht bei der COPD kennt, nicht den gewünschten Effekt bringt bzw. die Patienten eher Nebenwirkungen haben, sodass sie nicht eingesetzt werden kann. Deshalb ist das Problem, dass wir zur Therapie dieser Entzündung ein Medikament brauchen, das entzündungshemmend ist.

Ich kann mich erinnern, dass wir bei gleichen Anhörungen hier sowohl zum Reslizumab als auch zum Benralizumab als auch zum Dupilumab genau dieses Thema schon erörtert haben, dass wir gesagt haben. Eine Eskalation mit einem Bronchialerweiterer bei Notwendigkeit einer zusätzlichen antientzündlichen Therapie bringt nichts und ist im Endeffekt der falsche Schraubenzieher, der bei der Schraube nicht wirkt, weil wir damit nicht den gewünschten Effekt haben. Das kann nur die Firma Astra sagen, aber ich gehe davon aus, dass bei allen Patienten, die im Vorfeld kein LAMA hatten, bei dieser Schwere der Erkrankung ein Therapieversuch unternommen wurde und deshalb die Therapie nicht enthalten war, weil der Patient nicht davon profitiert hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Haben Sie eine Nachfrage, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Erst einmal nicht. Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich glaube, das haben wir verschiedentlich zu Asthmastudien diskutiert. Wir haben hier wieder die Situation, dass wir Patienten mit unkontrolliertem schwerem oder mittelschwerem Asthma und gleichzeitig eine placebokontrollierte Studie haben, in der während der Studie eigentlich keine Anpassung der bestehenden Therapie erfolgen sollte – als Ausgangskonstellation. Wir haben gerade über den Einsatz von LAMAs gesprochen, und Sie, Herr Geßner, haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten bereits einen LAMA-Therapieversuch hatten. Dazu habe ich eine konkrete Nachfrage an den pU, nämlich, ob es Informationen dazu gibt, inwieweit es einen LAMA-Einsatz im Vorfeld bei den Patientinnen und Patienten gab. Wie ich es den Stellungnahmen entnommen habe, waren es zumindest für die Studie NAVIGATOR einzelne Patientinnen und Patienten, die bereits ein LAMA bekommen haben. Daher meine Frage an den pU.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Nink. Wer kann das vom pU beantworten?

**Frau Terzeiva (AstraZeneca):** Im Laufe der Studie NAVIGATOR gab es bei 3,2 Prozent der Patienten Anpassungen mit der LAMA-Therapie. Bei der Studie PATHWAY, bei der es möglich war, eine Anpassung vorzunehmen, gab es keine Anpassungen mit LAMA, und in der Studie DESTINATION war die Anpassung bei 1,6 % der Patienten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Nink mit einer Nachfrage.

**Frau Nink:** Ich weiß nicht, ob meine Frage richtig verstanden wurde. Es ging konkret darum, ob es vor der Studie bei den Patienten bereits Therapieversuche mit LAMA gab. Es ist, glaube ich, auch der Punkt von Herrn Geßner, dass er davon ausgeht, dass ein LAMA hier keinen Sinn mehr macht, weil es schon ausprobiert wurde. Die Frage wäre, ob die Patienten in der Vortherapie einen erfolglosen Therapieversuch mit LAMA gehabt haben.

**Frau Terzeiva (AstraZeneca):** Dieser Punkt wurde am Anfang der Studie leider nicht erhoben. Wir gehen aber aufgrund der langen Asthmahistorie davon aus, dass das erfolgt ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Das bleibt also offen. – Weiter Frau Nink, oder war es das?

**Frau Nink:** In Ihrer Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass das für zwei aus dieser Biomarker<sub>low</sub>-Population dokumentiert ist. Aber dann verstehe ich Sie jetzt abweichend davon so, dass Sie dazu keine Erfassung haben.

**Frau Terzeiva (AstraZeneca):** Zwei Patienten hatten zu Beginn der Studie eine Therapie mit LAMA. – Das nur als Klarstellung. Welche Patienten zu Studienbeginn eine LAMA-Therapie als Hintergrundmedikation hatten, wurde erhoben. Es wurde aber nicht erhoben, wie viele Patienten in der Historie irgendwann einmal einen LAMA-Versuch hatten und den aus welchen Gründen auch immer nicht fortgeführt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Nink?

**Frau Nink:** Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann ist jetzt Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband an der Reihe.

**Frau Göppel:** Wir möchten doch noch einmal die Frage stellen, warum keine direkt vergleichende RCT durchgeführt wurde, weil der Überlappungsbereich insbesondere mit den Anwendungsgebieten der Antikörper relativ groß ist, und das ist jeder fünfte zugelassene Antikörper im Anwendungsgebiet. Deshalb möchten wir die Frage noch einmal stellen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Wer beantwortet das vom den pU?

**Frau Surmund (AstraZeneca):** Die Studien, die wir eingereicht haben, sind die für die EMA geplanten Zulassungsstudien gewesen. Diese wurden für die Zulassung akzeptiert. Wir haben leider keine direkt vergleichende Studie vorliegen. Die Schwierigkeit ergibt sich bei Tezepelumab aus dem breiten Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet, das wir bei Tezepelumab haben, haben wir bei den anderen Biologika nicht. Es ist immer nur ein Ausschnitt, der abgedeckt werden würde. Auf dieser Tatsache beruhen die Schwierigkeiten, eine direkt vergleichende Studie durchzuführen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Göppel, eine Nachfrage?

**Frau Göppel:** Ja. Ich meine, Sie haben drei RCT durchgeführt, die placebokontrolliert sind. Es besteht natürlich die Möglichkeit für eine Teilpopulation. Das ist ein relativ großer Überschneidungsbereich mit den Anwendungsgebieten der Antikörper. Das sind nicht nur unwesentliche 10 oder 20 Prozent. Sie haben gesagt, es sind 70 bis 80 Prozent, die auch für andere Antikörper infrage kommen. Deshalb ist es für uns nicht nachvollziehbar, warum keine RCT durchgeführt wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Möchte der pU dazu noch etwas sagen, oder gilt das als Feststellung?

**Frau Surmund (AstraZeneca):** Ich kann gern noch etwas dazu sagen. Was wir in Ermangelung der direkt vergleichenden Studie gemacht haben, ist, dass wir einen indirekten Vergleich vorgelegt haben. Wir haben uns das zu Herzen genommen und geschaut, wo die größte Überschneidung mit einem anderen Biologikum ist und sind aufgrund dessen zur Wahl zum Beispiel zu Dupilumab gekommen, weil hier die größte Überschneidung von den Anwendungsgebieten vorliegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Herr Dr. Geßner hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

**Herr PD Dr. Geßner:** Das ist ein guter Punkt, zu sagen, warum im Endeffekt nicht das Tezepelumab gegen andere Biologika getestet wurde. Ich muss sagen, ich als Prüfarzt hätte es mir nicht vorstellen können, wie man eine solche Studie hätte umsetzen können. Wir wissen, dass der Patient, der für Omalizumab geeignet ist, auch für das Tezepelumab geeignet ist, aber dann nicht für andere Biologika wie zum Beispiel die Anti-IL-5-Therapie. Ich weiß nicht, wie man eine solche Studie gestalten will. Dann hätte man so viele Subarme mit wirklich sehr kleinen Patientenzahlen gehabt, weil wir in diesen unterschiedlichen Biologika einen sehr eingeschränkten Wirkungsbereich haben.

Die Alternative wäre eine Add-on-Therapie in einer placebokontrollierten Studie darauf gewesen, wo ich Bedenken hätte, Antikörper zu Antikörper zu geben. Das ist aufgrund fehlender klinischer Erfahrung sicher eine problematische Geschichte. Deshalb sehe ich es als Prüfarzt nicht machbar, wie man bei diesen Patienten eine Selektion hätte durchführen können, weil es so ist, dass Sie völlig unterschiedliche Angriffspunkte und damit unterschiedliche Therapiegebiete haben. Es ist richtig, dass Dupilumab die einzige Substanz ist, die hier doch etwas breiter ist als sonst die sehr stringent und sehr schmal ansetzenden anderen Therapien.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Bickel von der KBV hat sich noch einmal gemeldet. Bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an Sie, Herr Dr. Geßner. Vielen Dank dafür, dass Sie mir die beantworten. Habe ich es richtig verstanden, dass die Entzündungen bei Asthma durch Eosinophile, je höher diese sind, gekennzeichnet werden, auch was Stickstoffmonoxid im Exhalat angeht? Ja höher diese Werte sind, desto höher sind die Entzündungen? Habe ich das richtig verstanden?

**Herr PD Dr. Geßner:** So kann man das nicht sagen. Das sind Surrogatparameter. Wir wissen, dass wir durch Entzündungsprozesse in den Atemwegen vermehrt Eosinophile in der Lunge finden, und wir wissen, dass es eine Korrelation zwischen den absoluten Eosinophilenzahlen und dem, was man in der Lunge gefunden hat, gibt. Deshalb dienen die Eosinophilen hier als Surrogatparameter. Wir wissen auch, dass Entzündungen in den Atemwegen zu vermehrter Freisetzung von Stickstoffmonoxid führt. Das sind Marker, die wir in der Diagnostik des Asthmas nutzen, aber es ist nicht so, dass dieser eine Marker unabhängig immer hoch sein muss und allein dafür spricht.

Wir sehen vor allem in der Entzündungskaskade, dass von einem initialen Entzündungsbeginn an verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. Wir wissen, dass es zur Erhöhung des IgE kommt. Das ist vor allem bei den allergischen Asthmatikern der Fall, wo wir beim Omalizumab ganzjährige Allergene haben, wo wir dort einen Angriff haben. Wir sehen auf der anderen Seite Patienten, die keine Allergene, aber erhöhte Eosinophile und dort den Trigger haben, bei denen wir eine Anti-IL-5-Therapie machen. Wir haben Patienten, bei denen das Ganze ein Mischbild ist, wo wir beim Dupilumab gesehen haben, dass sie, wenn die etwas erhöht sind und auch die Eosinophile moderat erhöht sind, mit dieser Substanz eine Wirkung zeigen. Wir haben auch Patienten, bei denen die Eosinophilen und die Mechanismen keine Rolle spielen, wo das eher über Mastzellen über andere Bereiche der Entzündungskaskade läuft und wir dort gar keinen Ansatzpunkt haben. Wir wissen auch, dass, wenn ich den einen Ansatzpunkt blockiere, zum Teil Entzündungsmechanismenwege sozusagen gefunden werden, dass die Entzündung die Blockade umgeht.

Deshalb ist beim Tezepelumab dieser relativ weit oben angehende Ansatz das Besondere, dass die Entzündung primär, bevor die Aufteilung in die verschiedenen Kaskaden und Wege erfolgt, gebremst und versucht wird, das zu kontrollieren. Somit kann man nicht sagen, dass irgendwie ein Marker oder eine Sache dafür spricht, was wie wo wirkt. Das macht es gerade in der Asthmatherapie schwierig, weil wir differenzieren und personalisieren müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Das ist weniger eine Frage als ein kurzer Punkt zu dem, was Herr Geßner eben sagte, dass wir keine Studien machen können. Wir wissen aus anderen Indikationen, dass wir sehr wohl Studien machen können, auch gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Das würde in einer solchen Situation bedeuten, dass man, wenn man die Patienten einschließt, zunächst überlegt, welche aus den verschiedenen Möglichkeiten der Biologika oder gegebenenfalls, wenn Biologika nicht gehen, welche andere Eskalationsmöglichkeit – –

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Nink, wir können Sie nicht mehr hören. Ich jedenfalls nicht.

(Tonausfall)

**Frau Nink:** Können Sie mich wieder hören?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, wunderbar.

**Frau Nink:** Ich weiß nicht genau, an welcher Stelle ich nicht hörbar war. Ich setze einfach noch einmal ein: Man legt vorher fest, was der Patient patientenindividuell als Eskalationsmöglichkeit bekommen könnte und randomisiert dann entweder auf die Intervention, also auf Tezepelumab, oder die Patienten bekommen das, was vorher überlegt

wurde, was eine angemessene Eskalation ist. Also, machen kann man das schon, es wird nur in Asthmastudien nicht gemacht. Das ist zumindest das, was ich bisher in diesen Diskussionen zu den Asthmastudien beobachtet habe.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Nink. – Frau Bickel hat zu Herrn Dr. Geßner auch eine Rückfrage. Bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch einmal die S2k-Leitlinie, in der die GINA-Kriterien für das Vorliegen einer Typ-2-Entzündung dargelegt werden. Dort wird gesagt: Eosinophile im Blut > 150, Stickstoffmonoxid  $\geq$  20 usw. Ich wollte noch eine Frage stellen: Der pU hat eine Teilpopulation gebildet, bei der er genau diese Biomarker nach unten korrigiert hat. Er hat quasi gesagt, dass die, die für die Entzündung sprechen – – Diese Biomarker hat er ausgeschlossen. Das heißt, er hat letztendlich eine Teilpopulation gebildet, die wenig Entzündungsparameter hat. Ist es da nicht besonders angebracht, ein LAMA zu initiieren? Wenn die Entzündungsparameter laut der Kriterien, die in der Leitlinie stehen, kaum vorhanden sind, müsste man nicht gerade bei diesen Patienten LAMA geben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. – Herr Dr. Geßner.

**Herr PD Dr. Geßner:** Es ist richtig, dass zwei Dinge gemacht wurden. Wir haben das Type-2-Asthma, wie Sie gesagt haben, mit den Markern, die in der Leitlinie dargestellt sind, und wir haben Patienten, die ein Non-Type-2-Asthma haben. Das heißt, das ist diese Patientengruppe, die diese Entzündungsmarker so niedrig hat, dass kein Ansprechen einer Therapie, die man beim Type-2 erst einmal nimmt, wirken würde. Diese Non-Type-2-Asthmatiker sind diejenigen, die besonders von Tezepelumab profitiert haben. Das ist, wie dargestellt, eine relativ kleine Patientengruppe. Wie gesagt, ich würde nur auf fast 20 Prozent gehen, nicht auf 30 Prozent. Diese kleine Patientengruppe hat besonders profitiert. Dort sehe ich persönlich einen Zusatznutzen.

Der zweite Punkt ist die Hinzunahme eines LAMAs. Das ist aus meiner Sicht – ich kann nur für meine klinische Routine und Praxis und Dinge, die ich im Austausch mit meinen Kollegen habe, sprechen – – Wenn die Firma jetzt nicht nachweisen kann, wie es in der Studie beim Einschluss war, dann ist es so, aber ich kenne keinen Patienten in der Schwere des Asthmas und auch von Kollegen nicht, der nicht im Vorfeld in jedem Fall eine LAMA-Therapie hatte und die deshalb nicht durchgeführt wurde, weil sie keinen Nutzen hat oder vom Patienten nicht vertragen wurde. Eine nochmalige LAMA-Therapie zu initiieren, wenn ich sie im Vorfeld schon einmal angewendet habe und sie keinen Erfolg und keinen Nutzen hatte oder nicht vertragen wurde, das hätte ich medizinisch nicht verstanden, warum man einen solchen Therapieversuch nochmals unternehmen sollte. Das ist sicher auch der Grund, warum im Endeffekt die Rolle dieser LAMAs hier doch sehr eingeschränkt ist, wobei das, wie gesagt, ein Effekt ist, den wir bei den anderen Asthmamedikationen schon genauso diskutiert haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die Ergebnisse dieser Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Das machen Sie sicher wieder, Herr Schulze?

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Genau, das würde ich übernehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Zahn. Ich glaube, wir haben viele Punkte diskutiert. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir mit Tezepelumab über einen Therapieansatz sprechen, der neuartig ist. Wir haben einen neuartigen Wirkmechanismus. Wir setzen an der Spitze der Entzündungskaskade und damit viel früher an als die anderen aktuell verfügbaren Biologika. Ich glaube, das ist etwas, was hervorzuheben ist. Mit Blick auf die Daten haben wir gezeigt, dass Tezepelumab statistisch signifikant das Risiko von schweren Exazerbationen, also Exazerbationen mit Notfallaufnahme und Hospitalisierung, reduziert und

gleichzeitig zur Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle und Symptomatik führt.

Wir sehen einen breiten Ansatz von Tezepelumab und die breite Wirksamkeit, gleichzeitig sehen wir den Zusatznutzen konkret in der Biomarker<sub>low</sub>-Population, wo wir gleichermaßen zu den Daten der breiten Zulassungspopulation die Reduktion von Exazerbationen zeigen konnten. In dieser Gruppe gibt es keine Alternative mit anderen Biologikatherapien. Hier sehen wir den höchsten Unmet need und konkret den Einsatz von Tezepelumab. – Vielen Dank an dieser Stelle für die Diskussion

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schulze, und vielen Dank an alle, die sich hier beteiligt haben. Mein Dank geht insbesondere an Herrn Dr. Geßner, der sich für die Kliniker allein schlagen musste. Haben Sie ganz herzlichen Dank dafür. Sie können alle sicher sein, dass die Ergebnisse dieser Anhörung in den weiteren Beratungen Berücksichtigung finden werden. Ich bedanke mich noch einmal bei allen. Die Anhörung ist hiermit geschlossen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:48 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-288 Tezepelumab**



**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tezepelumab**

**[Behandlung von schwerem unkontrolliertem Asthma ab 12 Jahren]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V:

- Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016 sowie vom 22. März 2019)
- Reslizumab (Beschluss vom 6. Juli 2017)
- Benralizumab (Beschluss vom 2. August 2018)
- Dupilumab (Beschluss vom 20. Februar 2020)
- Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason (Beschluss vom 4. Februar 2021)
- Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Beschluss vom 5. August 2021)

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV – Therapiehinweise:

- Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)

DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma (siehe Abschnitt 5.1). <i>Oder:</i> Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1)
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT, Stand 04/2015)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berotec, Stand 09/2015)
Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol R03CC14 Bronchospasmin	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (FI Bronchospasmin, Stand 02/2016)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Salmeterol R03AC12 Serevent®</p>	<p>Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.</p> <p><u>Warnhinweis:</u> Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden. (FI Serevent® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)</p>
<p>Formoterol R03AC13 Formoterol CT®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).</li> <li>- [...]</li> </ul> <p>Hinweis: Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden. (FI Formoterol-CT, Stand 06/2015)</p>
<p><b>Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)</b></p>	
<p>Terbutalin R03AC03 Aerodur Turbohaler®</p>	<p>Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (FI Aerodur Turbohaler, Stand 07/2015)</p>
<p>Salbutamol R03CC02 Salbubronch®</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Monaten, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen <math>\beta</math>2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI SALBUBRONCH® Elixier, Stand 02/2014)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Bambuterol R03CC12 Bambec®</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).</p> <p>Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien- Rezeptor-Antagonisten, erfolgen. (FI Bambec®, Stand 05/2016)</p>
<p>Clenbuterol R03CC13 Spiropent®</p>	<p>Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.</p> <p>Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Spiropent®, Stand 03/2014)</p>
<p>Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®</p>	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p>Hinweis Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 03/2016)</p>
<p><b>Anticholinergika (inhalativ)</b></p>	
<p>Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®</p>	<p>[...] Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva® Respimat®, Stand 10/2018)</p>
<p><b>Inhalative Corticosteroide (ICS)</b></p>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Beclometason R03BA01 Junik®	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis [...] (FI Junik®, Stand 03/2013)
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. (FI Budecort® 200 Novolizer®, Stand 06/2014)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco®, Stand 04/2016)
Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide®, Stand 07/2016)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)

### Corticosteroide (systemisch, oral)

Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. FI Prednison-ratiopharm®, Stand 09/2011)

### Weitere

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard- ratiopharm®</p>	<p>Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen <math>\beta</math>-Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. (FI Theophyllin retard-ratiopharm®, Stand 04/2014)</p>
<p>Omalizumab R03DX05 Xolair®</p>	<p>Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis &lt; 12 Jahre). Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 &lt; 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 Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. (FI Xolair®, Stand 07/2020)</p>
<p>Mepolizumab R03DX09 Nucala®</p>	<p>Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala , Stand 06/2021)</p>
<p>Reslizumab R03DX08 CINQAERO®</p>	<p>CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI CINQAERO, Stand 06/2021)</p>
<p>Benralizumab R03DX10</p>	<p>Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fasenra	(FI Fasenra, Stand 07/2021)
Dupilumab D11AH05 Dupixent	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. (FI Dupixent, Stand 06/2021)
<b>Kombinationspräparate</b>	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder</li> <li>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster, Stand 12/2016)</li> </ul>
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 07/2016)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani®, Stand 04/2015)
Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. (FI flutiform®, Stand 06/2015)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vilanterol/ Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist. Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. [...] (FI Relvar® Ellipta®, Stand 10/2016)
Ipratropium Fenoterol R03AL01 Berodual N®	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berodual®, Stand 10/2014)
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason R03AL12 ENERZAIR Breezhaler	Zur Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.  Anwendungsbeschränkungen Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle einzusetzen; hierfür ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich. Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Linderung von Symptomen deutet auf eine Verschlechterung und abnehmende Krankheitskontrolle hin und sollte Anlass zu einer ärztlichen Untersuchung geben.
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium R03AL09 Trimbow	[...] <p><i>Asthma</i></p> Wirkstärke 87/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.                 Wirkstärke 172/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.



## Abteilung Fachberatung Medizin

### Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-288 (Tezepelumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. August 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	13
3.3 Systematische Reviews .....	13
3.4 Leitlinien.....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	73
Referenzen .....	75
Anhang .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	adverse events
anti-IL-5	anti-interleukin-5
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BUD	budesonide
CI	confidence interval
F	formoterol
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen (engl. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FP	fluticasone
FVC	Forced vital capacity
GIN	Guidelines International Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhaled Corticosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
LoE	Level of Evidence
MART	maintenance and reliever therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OCS	orales Glucocorticosteroid
OR	Odds Ratio
PEF	Peak expiratory flow
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SABA	short-acting beta-agonist
SAE	Serious adverse events
SAL	salmeterol
SC	subcutaneous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SiT	single inhaler therapy
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Asthma* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1488 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 30 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2021 [11].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Asthma); vom 04. Februar 2021

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019)**

Energair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind:

Hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2020 [16].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale); Vom 20. Februar 2020

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019)**

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hoch-dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hoch-dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind

b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind

oder

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

#### **G-BA, 2019 [18].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren); vom 22. März 2019

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.08.2018)**

Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma:

Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2018 [14].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. August 2018 - Benralizumab

### **Anwendungsgebiet**

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

### **Vergleichstherapie**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide (OCS)<sup>a</sup> oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCSa oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS<sup>a,b</sup> oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit Mepolizumab bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können

<sup>a</sup> Orale Corticosteroide 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.

<sup>b</sup> Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

## **G-BA, 2018 [15].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 – Reslizumab

### **Anwendungsgebiet**

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide\* oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide\* oder
- ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden\*

\*Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2018 [17].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 – Mepolizumab.

### **Anwendungsgebiet**

„Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“

### **Vergleichstherapie**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Corticosteroidtherapie.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2020 [13] i.V.m. G-BA, 2015 [10].**

Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln.

**Zugelassene Anwendungsgebiete**

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 ( $FEV_1 < 80\%$ ) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma - exazerbationen 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 und
- unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-exazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$ ),
- 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  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung,

- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten 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  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  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  $\geq 200$  und  $\leq 1300$  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 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 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, auf.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.

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

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.

[...]

Bezüglich der Zweckmäßigkeit ist darüber hinaus zu beachten, dass die doppelblinde randomisierte Zulassungsstudie (Humbert 2005) für Jugendliche und Erwachsene bei Asthma keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate ergab. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Kontroller, 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. Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).

40 % der in die Hauptstudie (Lanier 2009) 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 (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren).

---

## **G-BA, 2021 [12].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020, in Kraft getreten am 01. Januar 2021

### **Fazit**

#### 1.5.8.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

##### 1. Basistherapie

- inhalative Glukokortikosteroide,
- 2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen zusätzlich zur Gabe von inhalativen Glukokortikosteroiden in Betracht:
  - inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika
  - Wenn trotz dieser erweiterten Basistherapie ein unkontrolliertes Asthma bronchiale besteht, stehen zur Modifikation bzw. Eskalation zur Verfügung:
    - langwirksame Anticholinergika
    - systemische Glukokortikosteroide
    - Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
    - Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)
    - Antikörper

Bei Patientinnen und Patienten mit trotz Ausschöpfung einer erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrollierbarem schwerem persistierendem Asthma bronchiale kann eine Behandlung mit Antikörpern (z. B. Anti-IgE-Antikörper oder Anti-IL-5-Antikörper) erwogen werden. Hierfür soll eine Überweisung zum qualifizierten Facharzt oder zur qualifizierten Fachärztin oder zur qualifizierten Einrichtung erfolgen.

Bei Undurchführbarkeit einer Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden (z. B. Ablehnung oder Unverträglichkeit) als Basismedikation ist vor Verordnung einer unterlegenen alternativen antientzündlichen Therapie ein Aufklärungsgespräch über Risiken dieser Therapieoptionen zu führen.

#### 1.5.8.2 Dauertherapie bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

##### 1. Basistherapie

- niedrig dosierte inhalative Glukokortikosteroide
  - in begründeten Fällen alternativ Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen in Betracht:
- Steigerung der Dosis des inhalativen Glukokortikosteroids
  - Kombination von inhalativen Glukokortikosteroiden und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
  - bei Kindern ab vier Jahren inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (nur in Kombination mit inhalativen Glukokortikosteroiden)

Im Ausnahmefall, bei einem trotz der erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrolliertem Asthma bronchiale, können zusätzlich erwogen werden:

- systemische Glukokortikosteroide
- Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)
- eine Behandlung mit Antikörpern (z. B. Anti-IgE-Antikörper) bei schwerem persistierendem Asthma bronchiale

Die Verordnung von Medikamenten nach 3. sollte durch die jeweils qualifizierte Fachärztin oder den jeweils qualifizierten Facharzt oder durch die qualifizierte Einrichtung erfolgen.

Bei der Verordnung sind die altersabhängigen Zulassungseinschränkungen zu berücksichtigen.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Review identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Rogliani P et al., 2021 [26].**

Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies

#### **Fragestellung**

To compare and rank the efficacy and safety profile of triple ICS/LABA/LAMA combination therapies in patients with uncontrolled asthma with respect to the risk of exacerbation and lung function. We also investigated the impact of triple therapies on asthma control and serious adverse events (SAEs).

#### **Methodik**

##### Population:

- symptomatic patients suffering from uncontrolled asthma

##### Intervention:

- any triple combination therapy in asthma

##### Komparator:

- ICS/LABA FDCs BDP/FOR, FF/VI, MF/IND, and FP/SAL

##### Endpunkte:

- moderate to severe asthma exacerbation
- forced expiratory volume in the 1st second (FEV1)
- asthma control questionnaire (ACQ)
- safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, EU Clinical Trials Register, MEDLINE, Scopus, and Web of Science up to 23 September 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) and Jadad score

quality of evidence was assessed for the primary endpoint via GRADE

A network meta-analysis was performed via full Bayesian random-effect model to compare the impact of the different triple combination therapies and comparators in asthmatic patients. Subset and sensitivity analyses were performed in agreement with average patients' characteristics at baseline. Results are expressed as relative effect (RE) and 95% credible interval (95%CrI) or 95% confidence interval (95%CI). The SUCRA was calculated for both the co-primary and secondary endpoints; the SUCRA is 1 when a treatment is considered to be the best, and 0 when a treatment is considered to be the worst. The statistical significance was assessed for  $P < 0.05$ .

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 Phase III RCTs with 9535 asthmatic patients
- the investigated ICS/LABA/LAMA FDCs included beclomethasone dipropionate (BDP)/formoterol fumarate (FOR)/glycopyrronium bromide (GLY) in 2 studies, mometasone furoate (MF)/indacaterol (IND)/glycopyrronium bromide (GLY) in 2 studies, and fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI)/umeclidinium (UMEC) in 1 study. The investigated free combination ICS/LABA FDC + TIO included BDP/FOR + TIO in 1 study and FP/SAL + TIO in 1 study.



### Charakteristika der Population:

- Symptomatic or uncontrolled asthma
- Study characteristics (siehe Anhang)

### Qualität der Studien:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Lee et al., 2020, CAPTAIN	+	+	+	+	+	+
Kerstjens et al., 2020, IRIDIUM	+	+	+	+	+	+
Gessner et al., 2020, ARGON	+	-	+	-	+	+
Virchow et al., 2019, TRIMARAN	+	+	+	+	+	+
Virchow et al., 2019, TRIGGER	+	-	+	-	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Some concerns  
 Low

### Studienergebnisse:

- Relative effects with 95%CrI resulting from the overall network meta-analysis. Treatments comparisons have been sorted in agreement with SUCRA $\S$
- Risk of exacerbation: High dose (HD) ICS/LABA/LAMA FDC and HD ICS/LABA FDC + TIO were equally effective ( $P > 0.05$ ) in preventing the risk of moderate to severe asthma exacerbation. HD ICS/LABA/LAMA FDC significantly ( $P < 0.05$ ) reduced the risk exacerbation compared to medium dose (MD) ICS/LABA/LAMA FDC and MD ICS/LABA FDC, whereas a trend toward significance ( $P = 0.05$ ) was detected vs. HD ICS/LABA FDC. The SUCRA analysis indicated that both HD ICS/LABA FDC + TIO and HD ICS/LABA/LAMA FDC were the most effective treatments in reducing the risk of moderate or severe asthma exacerbation (first quartile), followed by HD ICS/LABA FDC (borderline second/third quartile), MD ICS/LABA/LAMA FDC (third quartile), and MD ICS/LABA FDC (fourth quartile).
- ACQ: Both MD and HD ICS/LABA/LAMA FDCs and HD ICS/LABA FDC + TIO were equally ( $P > 0.05$ ) effective in improving ACQ, although a trend toward significance ( $P = 0.05$ ) was detected for HD ICS/LABA/LAMA vs. MD ICS/LABA/LAMA FDC
- Safety: No significant ( $P > 0.05$ ) difference was detected across the investigated combinations concerning the risk of SAEs, pneumonia, and serious CV AEs

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Concluding, both ICS/LABA/LAMA FDC and free combination of TIO added to ICS/LABA FDC are effective and safe therapeutic strategies in patients suffering from uncontrolled asthma, with the level of the ICS dose representing the discriminating factor to treat patients with a history of moderate or severe exacerbation. Furthermore, here we provide the clinical evidence that triple FDCs by adding either a LAMA or increase ICS dose on a background of ICS/LABA/LAMA FDC may reduce the risk of severe exacerbation and improve lung function, and that adding a LAMA along with escalating ICS provides incremental effects. Indeed, the evidence raised by this quantitative synthesis may help to solve the inconsistencies across the primary publications with respect to the beneficial impact of triple combination therapy against asthma exacerbation. However, there remains the question concerning the correct positioning of triple combination therapy in the GINA stepwise approach for adjusting treatment for individual patient needs. In this respect, MD and HD ICS/LABA/LAMA FDCs should be tested in well-designed Phase III RCTs enrolling separately asthmatic patients at Step 4 and 5 in order to guide clinicians to correctly practice personalized medicine. In any case, the decision of whether or not to first add a LAMA or escalate the dose of ICS, or both, in a poorly controlled patient on MD ICS/LABA FDC remains a clinical matter that may be driven by the overall level of disease control, available biomarkers, or concerns over potential AEs.

---

### **Agache I et al., 2020 [1].**

Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma.

Siehe auch [2]; [3]

### **Fragestellung**

The current SR is focusing on eosinophilic asthma assessing the current evidence regarding efficacy, safety and economic impact of the biologicals with current regulatory approval for patients with uncontrolled severe asthma (ie benralizumab, dupilumab, omalizumab, mepolizumab and reslizumab, in alphabetical order).

### **Methodik**

#### Population:

- patients with uncontrolled severe asthma

#### Intervention:

- benralizumab, dupilumab, omalizumab, mepolizumab and reslizumab

#### Komparator:

- standard of care/placebo

#### Endpunkte:

- Severe asthma exacerbation rate, asthma control, quality of life, safety, Reduction in oral corticosteroids use, Reduction of rescue medication use, Lung function - FEV1



#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed, January 2019), Embase (via Ovid, January 2019) and CENTRAL (via The Cochrane Library, January 2019) databases were searched using predefined algorithms for individual studies

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias (ROB) was assessed using the Cochrane risk of bias assessment tool
- The risk of bias and the certainty of the evidence were assessed using GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-eight publications from 19 RCTs were evaluated.
- These included three RCTs for benralizumab<sup>39-41</sup>; three for dupilumab<sup>42-44</sup>; three for mepolizumab<sup>45-47</sup>; five for omalizumab<sup>48-51</sup>; and five for reslizumab.

##### Charakteristika der Population:

- All studies included subjects aged 12-75 years old, and studies of omalizumab also included children from 6 years old.

##### Qualität der Studien:

The systematic review included only English language articles; however, the risk of selection bias is probably small because we screened previous systematic reviews and the GDG included several international experts in the field; thus, the possibility of missing results from non-English articles is unlikely. We did not include observational studies that could have been informative for some of the outcomes with low or very low-quality evidence from RCTs (eg serious AE).

##### Studienergebnisse (siehe Anhang):

- Severe asthma exacerbation rate
  - The annualized exacerbation rates were reported in three benralizumab trials,<sup>39-41</sup> three dupilumab trials,<sup>42-44</sup> three mepolizumab trials,<sup>45-47</sup> three omalizumab trials<sup>48,50,51</sup> and five reslizumab trials.<sup>52-55</sup> All biologicals reduced asthma exacerbations rate compared to standard of care with high certainty of evidence: benralizumab IRR 0.53; 95% CI 0.39 to 0.72; dupilumab IRR 0.44; 95% CI 0.32 to 0.59; mepolizumab IRR 0.49 95% CI 0.38 to 0.66; omalizumab IRR 0.56; 95% CI 0.40 to 0.77; and reslizumab IRR 0.46; 95% CI 0.37 to 0.58.
- Asthma control
  - The change in asthma control following biologicals addition was evaluated using Asthma Control Questionnaires (ACQ) scores and the Total Asthma Symptoms Scores (TASS). Dupilumab, omalizumab and mepolizumab probably improve asthma control with moderate certainty of evidence: dupilumab (ACQ-5) MD -0.48; 95% -0.88 to -0.09 42-44; omalizumab (TASS) MD -0.16; 95% -0.51 to 0.19 48-51 and mepolizumab (ACQ-5) MD -0.43; 95% CI -0.56 to -0.31.45-47 Nevertheless, none of the biologicals showed an improvement above the MID threshold of 0.5.
- Quality of life
  - QoL was reported in three benralizumab trials 39-41; two dupilumab trials<sup>42,43</sup>; three mepolizumab trials<sup>45-47</sup>; one omalizumab trial 48 and three reslizumab trials.<sup>53-55</sup> Changes in QoL were evaluated using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) for all biologicals, except for mepolizumab that used the St.



George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score. All the addition of all biologicals improved QoL with moderate to high certainty, although below the MID: benralizumab MD + 0.23 (95% CI 0.11 to 0.36); dupilumab MD + 0.42 (95% CI + 0.25 to + 0.59); mepolizumab (SGRQ) MD -7.14 (95% CI -9.07 to -5.21); omalizumab MD + 0.13 (95% CI +0.11 to +0.37); and reslizumab MD + 0.17 (95% CI +0.08 to +0.25).

- Safety
  - Drug-related AE were assessed in two trials for benralizumab,40,41 one trial for dupilumab,42 three mepolizumab trials,45-47 one trial for omalizumab 48 and three trials for reslizumab.52,53,55 For mepolizumab, there is an increased likelihood of drug-related AE (RR 1.35; 95% CI 1.01 to 1.80; high certainty of evidence). Benralizumab and reslizumab probably increases drug-related AE (moderate certainty of evidence): benralizumab RR 1.41, 95% CI 0.87 to 2.27; reslizumab RR 1.18, 95% CI 0.89 to 1.56. For dupilumab and omalizumab, the RR is rather small: dupilumab RR of 1.00, 95% CI 0.88 to 1.13; and omalizumab RR 1.01, 95% CI 0.91 to 1.1.
  - There is low to very low certainty of evidence that drug-related serious AE may increase with the use of dupilumab RR 1.46 (95% 0.60 to 3.54) and reslizumab RR 4.71 (95% 0.54 to 41.31). For benralizumab and mepolizumab, results are inconclusive: benralizumab RR 0.56 (95% CI 0.22 to 1.44) and mepolizumab RR 0.98 (95% CI 0.06 to 15.63). Data were not fully reported in all trials; thus, the certainty of evidence was downgraded due to the low number of events.
- Reduction in oral corticosteroids use
  - Benralizumab, dupilumab and mepolizumab showed with high certainty of evidence, a reduction in daily OCS: benralizumab >50% (RR 1.76, 95%CI 1.26 to 2.47); dupilumab 29.4% (95% CI 43.2 lower to 15.57 lower); and mepolizumab >50% (RR 1.61; 95%CI 1.07-2.41).41,44,46 Mepolizumab showed a reduction in OCS to 5mg/day or less (crude RR 1.71; 95%CI 1.11 to 2.55, P = .01) and a reduction of 100% in daily OCS (crude RR 1.91; 95% CI 0.69 to 5.30, P = .2) compared to placebo.
- Reduction of rescue medication use
  - This end point was assessed only for mepolizumab and showed no clinically significant reduction in the daily use of rescue medication after 24 weeks (MD—0.1 puffs/day; CI 95% -0.35 to 0.15).45
- Lung function - FEV<sub>1</sub>
  - The change from baseline of FEV<sub>1</sub> was assessed for benralizumab,39-41 mepolizumab,45-47 omalizumab 48 and reslizumab.52-55 Compared to standard of care, there was an increase in FEV<sub>1</sub>, but below the MID agreed by the GDG (moderate certainty of evidence): benralizumab MD + 140mL (95% CI +90 to +190); mepolizumab MD + 110.9 mL (95% CI +58.91 to +162.89), reslizumab MD + 141.82 mL (95% CI +89.23 to +194.41); and omalizumab mean percentage change + 3.7% (95% CI 2.1% to 9.5%). There is low certainty of evidence that for patients with baseline eosinophils ≥300 cells/μL dupilumab may increase FEV<sub>1</sub> compared to standard of care [MD + 180 mL (95% CI 110 to 250)].

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our systematic review of efficacy shows high certainty for reducing the rate of severe asthma exacerbations for all the biologicals evaluated (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) as add-on treatment for patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma. The certainty is moderate for improving asthma control, QoL and lung function (FEV<sub>1</sub>) improvement, not reaching the MID. Only benralizumab,

dupilumab and mepolizumab provided data about the use of OCS, showing a reduction in the daily dose of OCS compared to standard of care (high certainty of evidence).

#### *Kommentare zum Review*

- There are several limitations: The basal exacerbation rate was used to estimate the absolute benefit for each drug/analysis. However, we did not perform a subgroup or sensitivity analysis based on that variable (basal exacerbation rate), as it was not predefined or requested in the protocol or during the systematic review.
- Interessenskonflikte wurden von den Autoren offengelegt. Es bestand zum Teil Funding durch die Industrie.
- Siehe auch Ramonell RP et al., 2020 [25]

---

#### **Henriksen DP et al., 2018 [20]**

Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

Which adult patients with severe eosinophilic asthma should be offered anti-IL-5 therapy?

Is there clinically relevant difference between mepolizumab and reslizumab in the treatment of patients with severe, eosinophilic asthma?

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients  $\geq 18$  years of age with severe, eosinophilic asthma.

##### Intervention:

- Anti-IL-5 therapy (reslizumab 3 mg/kg intravenous administration every 4 weeks, or mepolizumab fixed dose 100 mg subcutaneous administration every 4 weeks) on top of standard care.

##### Komparator:

- Placebo on top of standard care.

##### Endpunkte:

- exacerbation rate (a reduction in annual rate of at least 25%, corresponding to a minimum reduction of 0.5 exacerbations per year);
- OCS
  - average %-reduction in daily dose [maintenance-treatment] (at least 20% and at least 2.5-mg prednisolone- equivalent dose),
  - percentage of patients who discontinued OCS (a minimum of 5%-points,
  - percentage of patients who achieve a  $\geq 50\%$  reduction of OCS dose (a minimum of 10%-points).
- Asthma Control, Lung function, QoL, SAEs, Dropout rate

##### Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 June 2017 in MEDLINE and Embase

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment
- GRADE approach to assess the quality of evidence provided by the metaanalyses

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 randomised controlled trials which examined the efficacy of mepolizumab, and 5 trials which examined the efficacy of reslizumab
- one was not included in the meta-analysis because the study design differed significantly from the other studies

##### Charakteristika der Population:

- all mepolizumab studies included patients with a treatment-intensity equalling severe asthma whereas the majority of all reslizumab studies included patients with a treatment intensity equalling moderate to severe asthma
- The study characteristics varied significantly between the included studies, especially in regard to design, follow-up length (range from 15 to 52 weeks), intensity of the standard of care asthma therapy asthma), eosinophil count at treatment initiation and number of previous exacerbations

##### Qualität der Studien:

- Siehe GRADE Bewertung der Ergebnisse

##### Studienergebnisse:

- Exacerbations: In total, five randomised trials reported in four papers comprising a total of 2197 patients were included in the meta-analysis. The rate ratio for the number of annual exacerbations showed a favourable effect in the anti-IL-5 group compared to placebo (rate ratio 0.47 [95% CI 0.41; 0.54]), which can be translated into an absolute risk reduction of 53% (95% CI 46; 59)
  - Mepolizumab. Three studies were included comprising 1244 patients. The rate ratio of annual exacerbations was 0.47 [95% CI 0.40; 0.56] in favour of the mepolizumab group compared to placebo. The heterogeneity was low ( $I^2 = 0\%$ ).
  - Two RCTs reported in the same paper were included comprising 953 patients. The rate ratio of annual exacerbations was 0.46 [95% CI 0.37; 0.59] in favour of the reslizumab group compared to placebo. The heterogeneity was low ( $I^2 = 0\%$ ).
- Number of patients who experience 0 exacerbations annually Combined. In total, four randomised trials reported in three papers comprising a total of 1837 patients were included in the meta-analysis. We found a relative improvement of 1.42 (95% CI 1.3; 1.56) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group (Figure 3). The calculated absolute difference was 16.9% (95% CI 12.1; 22.5) compared to placebo, which can be translated to 40 out of 100 who experience 0 exacerbations in the placebo group compared to 57 out of 100 in the anti-IL-5 group. This was larger than the predefined MCID of 10 percentage points. The heterogeneity was low ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.48$ ) and quality of evidence was considered moderate.
  - Mepolizumab. Two studies were included comprising 884 patients. The relative improvement was 1.58 (95% CI 1.33; 1.87) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group. The heterogeneity was considered low ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0.56$ ).

- Reslizumab. Two RCTs reported in the same paper were included comprising 953 patients. The relative improvement was 1.36 (95% CI 1.22; 1.52) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group. The heterogeneity was considered low ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0.99$ ).
- Oral corticosteroid (OCS) treatment
  - Median reduction and percentage of patients who experienced  $\geq 50\%$  reduction of OCS. A single randomised study ( $n = 135$ ) of mepolizumab was included for further analysis, which showed a median reduction of OCS of 50% (95% CI 20; 75) compared to a 0% (95% CI -20; 33.3) reduction in the placebo group. Due to the lack of statistical evaluation of the average reduction in OCS between mepolizumab and placebo, it was not possible to assess the predefined MCID of 20%. Instead, we assessed the percentage of patients, who experienced  $\geq 50\%$  reduction in OCS treatment. The relative difference was 1.61 (95% CI 1.07; 2.41) in favour of mepolizumab (22/66 in the placebo group experienced a  $\geq 50\%$  reduction in OCS compared to 37/69 in the mepolizumab group). We calculated an absolute effect of 20.3%- points (95% CI 2.3; 47.0), which was larger than the defined MCID of 10 percentage points. The quality of evidence was considered low.
  - Percentage of patients who were discontinued OCS.
    - In the mepolizumab group, 10 out of 69 patients were discontinued OCS, whereas 5 out of 66 were discontinued OCS in the placebo group, which accounted for a relative difference of 1.91 (95% CI 0.69; 5.30) in favour of the mepolizumab group. This yielded a 6.9% (95% CI -2.3; 32.6%) in favour of mepolizumab. The quality of evidence was considered low. We found no studies on the reduction in OCS when using reslizumab. The quality of evidence was considered low.
  - Lung Function: Nine randomised trials of 3160 patients were included in the meta-analysis (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab [26–29]). No studies presented the number of patients experiencing the MCID of 200 mL in forced expiratory volume (FEV1). We found an absolute difference of FEV1 of 112.93 ml (95% CI 82.44; 143.31) in favour of the anti-IL-5 treatment compared to placebo, which is below the minimal clinically important difference. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.44$ ). The quality of evidence was considered moderate.
  - Asthma Control: Nine studies of 3165 patients were included; four mepolizumab studies (three using Asthma Control Questionnaire [ACQ]5, and one ACQ6), and reslizumab studies (all used ACQ7). We pooled the results from the different ACQ versions in the meta-analysis and found a change of -0.29 points (95% CI -0.36; -0.23) in the anti-IL-5 group compared to placebo, which was below the minimal clinically important effect of 0.5 points. No significant heterogeneity was observed ( $I^2 = 6\%$ ,  $p = 0.38$ ). The quality of evidence was considered low.
  - Quality of Life: We included four studies using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): one mepolizumab study and three reslizumab studies. Further three studies were included, which used SGRQ, in which the MCID is 4 points, which gave a total of 2562 included patients. We pooled all the results by recalculating the scores to SMD and found a significant improvement of quality of life among patients in the anti-IL-5 group compared to the placebo group (SMD 0.32 [95% CI 0.22; 0.43]). We thereafter backtransformed the SMD to AQLQ points by assuming a SD of 1 (the SD was observed to be 0.88–1.12), which showed an improvement of 0.32 (95% CI 0.22; 0.43) in the anti-IL-5 group compared to placebo that was below the MCID of a 0.5 point improvement. Moderate heterogeneity ( $I^2 = 43\%$ ) was observed, but this was not significant ( $p = 0.12$ ). The quality of evidence was considered low.

- Dropout Rate: We included nine studies of 3201 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found a larger dropout rate in the placebo group compared to the anti-IL-5 group (relative risk reduction of 0.85 [95% CI 0.69; 1.05]). Recalculated to absolute values, we found -2.3%-point (95% CI -4.7;-0.7) difference in dropout in the anti-IL-5 group compared to the placebo group, which was below the MCID of 10%. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.28$ ). The quality of evidence was considered moderate.
- SAE: We included nine studies of 3193 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found an increased risk of SAE in the placebo group compared to the anti-IL-5 group with a relative risk reduction of 0.73 [95% CI 0.57; 0.92] in favour of the anti-IL-5 group. This was recalculated to an absolute value of -2.4%-points (95% CI -0.7; -3.8). The effect estimate was not greater than that MCID of  $\pm 5\%$  points. The effect was positive for anti-IL-5 treatment and therefore it did not imply a negative impact on the assessment of the medicines. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.67$ ). The quality of evidence was considered moderate.

#### Comparison of the effect of mepolizumab and reslizumab

Using Bucher's method of indirect comparison between two effects, we found no significant difference between mepolizumab and reslizumab in any of the predefined clinical outcomes

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Mepolizumab and reslizumab provide significant and clinically relevant improvement in exacerbation rate and OCS reduction, whereas improvement in FEV<sub>1</sub>, asthma control, and asthma-related quality of life is below MCIDs. Indirect inter-study comparisons revealed no differences between the anti-IL-5 drugs in efficacy or safety measures, whilst differences in OCS reduction could not be investigated due to the lack of reslizumab studies with this outcome. Neither of the available studies incorporated novel standards of systematic assessment of difficult-to-treat asthma prior to onset of treatment. To optimise use of healthcare resources, an increasing focus on systematic assessment to differentiate difficult-to-treat asthma from severe asthma before commencing biological agents is developing.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Yan K et al., 2019 [30].

---

#### **Busse W et al., 2019 [7].**

Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison.

#### **Fragestellung**

to compare the efficacy of licensed doses of mepolizumab, benralizumab, and reslizumab in patients with SEA, according to baseline blood eosinophil counts.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with SEA aged 12 years or greater

Intervention:

- mepolizumab, reslizumab, benralizumab

Komparator:

- Placebo als Brückenkomparator

Endpunkte:

- Clinically significant exacerbations, defined as an exacerbation requiring treatment with OCSs/systemic corticosteroids (for patients on maintenance OCSs, a >2-fold increase in dose was required) or requiring an emergency department (ED) visit or hospitalization; exacerbations requiring an ED visit/hospitalization; ACQ score (any version); and change from baseline prebronchodilator FEV1. Finally, all included studies had a randomized, double-blind, controlled study design.

Recherche/Suchzeitraum:

- Primary data source for this ITC was the published Cochrane by Farne et al. [9] . Additional search on January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Vermutlich analog Cochrane Publikation [9].

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=11

Charakteristika der Population:

- Across all studies, 3723 patients received either 100 mg of mepolizumab administered subcutaneously Q4W, 3 mg/kg reslizumab Q4W, 30 mg of benralizumab Q8W or placebo. Of the 385 and 551 patients in MENSA and MUSCA, respectively, who received either 100 mg of mepolizumab administered subcutaneously Q4W or placebo.



	Mepolizumab studies				Reslizumab studies	
	MENZA (n = 576)*		MUSCA (n = 551)		Castro et al, 2011 (n = 106)	
	MEPO, 100 mg SC	PBO	MEPO, 100 mg SC	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO
Treatment allocation, no.	194	191	274	277	53	53
Age (y), mean	51	49	49.8	52.1	44.9	45.8
Female sex, no. (%)	116 (60)	107 (56)	149 (54)	176 (64)	34 (64)	29 (55)
Baseline prebronchodilator FEV <sub>1</sub>						
L, mean (SD)	1.73 (0.66)	1.86 (0.63)	1.8 (0.6)	1.7 (0.6)	2.1 (0.60)	2.3 (0.75)
Percent predicted, mean (SD)§	59.3 (17.5)	62.4 (18.1)	55.5 (14.4)	55.2 (14.6)	66.0 (15.2)	69.3 (16.4)
Baseline ACQ score, mean (SD)	2.26 (1.27)	2.28 (1.19)	2.2 (1.1)	2.2 (1.2)	2.8 (0.79)	2.5 (0.73)
Blood eosinophil count, mean cells/μL	290**	320**	300**	350**	500†	500†
Mean (SD) no. of exacerbations in 12 mo before screening	3.8 (2.7)††	3.6 (2.80)††	2.9 (1.9)	2.7 (1.5)	NA	NA
Patients experiencing ≥1 exacerbation in 12 mo before baseline, no. (%)	33 (17)‡‡	35 (18)‡‡	87 (32)§§	92 (33)§§	NA	NA

BENRA, Benralizumab; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β<sub>2</sub>-agonist; MEPO, mepolizumab; NA, data not available; PBO, placebo; RESLI, reslizumab; SC, subcutaneous.

\*Remaining patients received unlicensed doses or regimens (75 mg of mepolizumab administered intravenously, 0.3 mg/kg reslizumab, or benralizumab Q4W) and were therefore not included in the analysis.

†Median reported.

‡No SD data are available.

§Spirometric equations used to calculate percent predicted FEV<sub>1</sub> were not provided in the respective publications.

||ACQ-5.

¶ACQ-7.

‡ACQ-6.

\*\*Geometric mean reported.

††Severe exacerbations.

‡‡Exacerbations requiring hospitalization.

**TABLE II. (Continued)**

Reslizumab studies								Benralizumab studies (patients receiving high-dose ICSs plus LABAs, with baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/μL)			
NCT01270464 (n = 315)*		NCT01508936 (n = 496)		NCT01287039 (n = 489)		NCT01285323 (n = 464)		SIROCCO (n = 809)*		CALIMA (n = 728)*	
RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	BENRA, 30 mg Q8W	PBO	BENRA, 30 mg Q8W	PBO
106	105	398	98	245	244	232	232	267	267	239	248
43.0	44.2	44.9	45.1	49†	48†	48†	48†	47.6	48.6	49.6	48.5
61 (58)	62 (59)	261 (66)	54 (55)	142 (58)	161 (66)	144 (62)	150 (65)	174 (65)	180 (67)	138 (58)	145 (58)
2.19‡	2.22‡	2.10‡	2.18‡	1.89 (0.73)	1.93 (0.80)	2.13 (0.78)	2.00 (0.67)	1.66 (0.57)	1.65 (0.58)	1.76 (0.62)	1.82 (0.65)
70.4‡	71.1‡	66.8‡	66.5‡	63.6 (18.6)	65.0 (19.8)	70.4 (21.0)	68.0 (18.9)	55.5 (14.6)	56.4 (14.6)	57.0 (14.2)	58.2 (13.9)
2.59‡¶	2.47‡¶	2.56¶	2.56¶	2.66 (0.85)¶	2.76 (0.88)¶	2.57 (0.89)¶	2.61 (0.79)¶	2.81 (0.89)#	2.90 (0.95)#	2.80 (0.95)#	2.75 (0.94)#
592	601	281	277	696	624	610	688	500†	500†	500†	510†
NA	NA	NA	NA	1.9 (1.6)	2.1 (2.3)	1.9 (1.6)	2.0 (1.8)	2.8 (1.5)‡‡	3.1 (2.0)‡‡	2.7 (1.3)‡‡	2.8 (1.7)‡‡
NA (57)	NA (54)	166 (42)	37 (38)	NA	NA	NA	NA	71 (27%)‡‡	67 (25%)‡‡	43 (18%)‡‡	44 (18%)‡‡

### Qualität der Studien:

- K.A.

### Studienergebnisse:

- All treatments significantly reduced the rate of clinically significant exacerbations and improved asthma control versus placebo in all blood eosinophil count subgroups.
- Mepolizumab reduced clinically significant exacerbations by 34% to 45% versus benralizumab across subgroups (rate ratio >400 cells/mL: 0.55 [95% CI, 0.35-0.87]; >300 cells/mL: 0.61 [95% CI, 0.37-0.99]; and >150 cells/mL: 0.66 [95% CI, 0.49-0.89]; all P < .05) and by 45% versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (rate ratio, 0.55 [95% CI, 0.36-0.85]; P 5.007).
- Asthma control was significantly improved with mepolizumab versus benralizumab (all subgroups: P < .05) and versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (P 5.004).

- Benralizumab significantly improved lung function versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (P 5.025).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This ITC of the licensed doses suggests that mepolizumab was associated with significantly greater improvements in clinically significant exacerbations and asthma control compared with reslizumab or benralizumab in patients with similar blood eosinophil counts.

---

### **Casale TB et al., 2019 [8].**

Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

To indirectly compare reslizumab with benralizumab in similar patient populations using a network meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with severe eosinophilic asthma

##### Intervention:

- Reslizumab (in addition to best standard of care)

##### Komparator:

- Best standard of care and/or placebo
- Benralizumab (in addition to best standard of care)

##### Endpunkte:

- Incidence of exacerbations and clinically significant exacerbations
- Asthma control (ie, overall change from baseline in FEV1, change from baseline in FVC, change in ACQ score from baseline)
- Quality of life (change in AQLQ score from baseline, change in ASUI score)
- Use of oral corticosteroids; patient and clinical evaluation of response; lung function; mortality; time to discontinuation; adverse effects of treatment

##### Recherche/Suchzeitraum:

- on August 12, 2016, using Medline (PubMed), Embase, and the Cochrane library. Additional hand searches were performed on June 1, 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Quality criteria published by the Centre for Reviews and Dissemination

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 randomized controlled clinical studies; All studies evaluated reslizumab or benralizumab as add-on therapy. Concomitant maintenance therapy, such as the administration of ICSs and/or long-acting b2-antagonists, was allowed.



### Charakteristika der Population:

- Studies were generally balanced with respect to age, sex, baseline FEV1 levels, and baseline AQLQ scores; however, differences in inclusion criteria resulted in imbalances between the patient populations in which reslizumab and benralizumab were assessed. The reslizumab trials enrolled patients with blood eosinophil levels of greater than or equal to 400 cells/mL who experienced at least 1 previous exacerbation, whereas benralizumab studies enrolled patients who had a lower blood eosinophil threshold of greater than or equal to 150 cells/mL and who had experienced at least 2 previous exacerbations. In addition, reslizumab trials included patients in GINA steps 3 through 5; whereas benralizumab trials did not report GINA stage, but baseline medications suggest patients were in GINA step 4/5.

### Qualität der Studien:

- All studies identified were of high quality according to criteria published by the Centre for Reviews and Dissemination

### Studienergebnisse:

- Reslizumab produced significantly greater improvement in asthma control, as measured by the 6-item ACQ, compared with benralizumab 30 mg Q4W (D = -0.37; CrI, -0.63 to -0.10; Pr = 100%); statistical significance compared with benralizumab 30 mg Q8W was not reached. A sensitivity analysis using the 7-item ACQ had results that were similar to the base-case analysis.
- AQLQ scores increased (indicating greater health-related quality of life) significantly more with reslizumab than with benralizumab 30 mg Q4W (D = 0.32; CrI, 0.03 to 0.60; Pr = 99%).
- In the FEV1 analysis, Pr was 92% that reslizumab would improve FEV1 more than benralizumab Q8W and 96% compared with benralizumab Q4W with a magnitude of difference ranging from 0.09 to 0.11 L; these differences were not significant. Heterogeneity assessment of the inputs used in the analysis of FEV1 revealed important differences among the studies with respect to change in FEV1. In the 2 benralizumab studies, FEV1 increased by 0.22 L and 0.24 L in the placebo arms. In the reslizumab studies, FEV1 increased by 0.05 L and 0.18 L in the placebo arms.
- There was no significant difference between reslizumab and benralizumab 30 mg Q4W or Q8W for clinical asthma exacerbations; the model estimated a Pr of 86% that reslizumab is superior to benralizumab 30 mg Q4W and Q8W. In the sensitivity analysis for efficacy using the overall study populations instead of subgroups, reslizumab was associated with a significantly greater reduction in clinically significant asthma exacerbations compared with either benralizumab dose. The rate ratio for reslizumab compared with benralizumab 30 mg Q4W was 0.73 (95% CI, 0.62-0.85) and compared with benralizumab 30 mg Q8W was 0.72 (95% CI, 0.61-0.84); Pr was 100% for both comparisons. Results for the other efficacy outcome measures were directionally consistent with the base-case efficacy analysis and the overall conclusions were not changed.

TABLE III. Treatment rankings for efficacy outcomes based on SUCRA\*

Regimen	Reduce clinical asthma exacerbations	Improve FEV <sub>1</sub>	Improve ACQ score	Improve AQLQ score
Reslizumab 3.0 mg/kg Q4W	First	First	First	First
Benralizumab 30 mg Q4W	Second	Second	Second	Second
Benralizumab 30 mg Q8W	Second	Third	Third	Third
Placebo	Fourth	Fourth	Fourth	Fourth

SUCRA, Surface under the cumulative ranking.

\*Because this analysis involved indirect comparisons between individual studies, these results may have been influenced by differences in study populations and methodologies.

- Adverse Events: Adverse events leading to discontinuation were significantly less frequent with reslizumab than with either benralizumab dose (Pr = 99%). No significant difference was observed in the frequency of adverse events, treatment-related adverse events, or serious adverse events for reslizumab compared with either benralizumab regimen. For treatment-related and all-cause adverse events, Pr was 83% to 92% for a lower rate of adverse events with reslizumab compared with benralizumab Q4W or Q8W.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, although analyses are limited by differences in study designs, this indirect comparison of reslizumab with benralizumab suggests that reslizumab may be more efficacious in patients with eosinophilic asthma in GINA step 4/5 with elevated blood eosinophil levels ( $\geq 300$  cells/mL for benralizumab and  $\geq 400$  cells/mL for reslizumab) and 2 or more exacerbations in the previous year, and has similar tolerability. Further study is needed to confirm these results and to explain the observed differences in efficacy and tolerability.

---

### **Meng JF et al., 2019 [22].**

Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

To explore the clinical efficacy of tiotropium in treating patients suffering from moderate-to-severe asthma.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe asthma

##### Intervention:

- tiotropium

##### Komparator:

- standard therapy or ICS or LABA

##### Endpunkte:

- morning peak expiratory flow (PEF), evening PEF, peak forced expiratory volume (FEV), trough FEV, peak forced vital capacity (FVC), trough FVC
- adverse event (AE), and serious AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Cochrane, and PubMed was conducted up to January 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs; 4998 patients in the tiotropium group and 5074 patients in the control group.

### Charakteristika der Population:

The basic characteristics description of included studies.

Study	Treatment		No. of patients		Gender (M: male)	Age (mean±SD)	The severity of asthma	The Jadad score
	Tiotropium group	Control group	Tiotropium group	Control group				
Tom Fardon 2007	ICS+LABA+Tiotropium, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	25	25	11M	54±2.44	severe	4
Stephen P. Peters 2010	ICS+LABA+Tiotropium, 14 weeks	ICS, 14 weeks	203	196	69M	42.2±12.3	moderate	4
Eric D. Bateman 2011	ICS+Tiotropium, 16 weeks	ICS, 16 weeks	128	126	97M	43.3±12.3	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2011	ICS+Tiotropium5 µg, 8 weeks	ICS, 8 weeks	104	103	46M	54.8±11.7	severe	4
Wolfgang Timmer 2015 a	ICS+LABA+once-daily Tiotropium5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	94	94	39M	44.3±13.2	moderate	4
Wolfgang Timmer 2015 b	ICS+LABA+twice daily Tiotropium2.5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	94	94	39M	44.3±13.2	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	146	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	147	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 c	ICS+LABA+Tiotropium1.25 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	146	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Huib A. M. Kerstjens 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	517	523	632M	43.1±12.9	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	519	523	632M	43.1±12.9	moderate	6
Elianne J L E Vrijlandt 2018 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	31	34	61M	-	severe	6
Elianne J L E Vrijlandt 2018 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	36	34	61M	-	severe	6
Huib A. M. Kerstjens 2012 a	ICS+LABA+Tiotropium, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	237	222	170M	53±12.4	severe	6
Huib A. M. Kerstjens 2012 b	ICS+LABA+Tiotropium, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	219	234	191M	53±12.4	severe	6
Stanley J. Szefler 2016 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	130	134	183M	9.2±1.6	severe	6
Stanley J. Szefler 2016 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	136	134	189M	8.8±1.7	severe	6
Eckard Hamelmann 2017 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	130	135	162M	-	severe	6
Eckard Hamelmann 2017 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	127	135	159M	-	severe	6
Eckard Hamelmann 2016 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	134	138	177M	14.5±1.6	moderate	6
Eckard Hamelmann 2016 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	125	138	169M	14.2±1.8	moderate	6
Pierluigi Paggiaro 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	155	155	111M	41.9±13	moderate	6
Pierluigi Paggiaro 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	154	155	124M	43.8±14	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	76	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	74	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 c	ICS+LABA+Tiotropium1.25 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	75	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Huib A M Kerstjens 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	517	541	446M	44.3±12.6	moderate	6
Huib A M Kerstjens 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium2.5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	519	541	432M	43.4±12.9	moderate	6

\*ICS=inhaled corticosteroids, LABA=long-acting beta-agonist.

### Qualität der Studien:

- The main Jadad score of the included studies was 5.43 which was greater than 3; thus, all the included studies were of high quality.

### Studienergebnisse:

- PEF: Seven trials with 2146 patients in the tiotropium group and 2197 patients in the control group studied morning PEF. On the basis of the I2 test-value (99.6%>50%) and Chi-squared test P value (.000<.05), the random effects model was selected for analysis of morning PEF. The pooled result showed that the tiotropium group was associated with significant effect in improving morning PEF vs the control group (SMD: 3.29, 95%CI: 2.03– 4.55). Eight trials with 2412 patients in the tiotropium and 2465 patients in the control group reported evening PEF. On the basis of the I2 test-value (99.5%>50%) and Chi-squared test P value (.000<.05), the random effects model was applied to analyze evening PEF. Based on the pooled results, evening PEF was remarkably improved in the tiotropium group vs the control group (SMD: 3.36, 95%CI: 2.24–4.48)
- AE: Thirteen trials with 4973 patients in the tiotropium and 5049 patients in the control group reported AE. On the basis of the I2 test value (0.0%<50%) and Chi-squared test P value (.817>.05), the fixed effects model was selected for analysis of AE. According to the pooled result, no significant difference in the incidence of AE was observed between the 2 groups (RR: 0.98, 95%CI: 0.94–1.02). Nine trials with 2212 patients in the tiotropium and 2234 patients in the control group reported serious AE. On the basis of the I2 test value (0.0%<50%) and Chi-squared test P value (.967>.05), the fixed effects model was selected for analysis of serious AE. Based on the pooled result, no significant

difference in the incidence of serious AE was found between the two groups (RR: 1.08, 95%CI: 0.77–1.52)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Considering the limitation of number among included studies based on earlier meta-analyses, we conduct a new and more comprehensive meta-analysis to further explore the accurate efficacy of tiotropium in treating moderate-to-severe asthma. Based on the available evidence, tiotropium could increase morning PEF, evening PEF, peak FEV and trough FEV vs the control group based on high-quality RCTs. Besides, there was no significant difference in peak FVC, trough FVC, AE and serious AE between the 2 groups. Given that there was no significant publication bias and the main Jadad score of included studies was 5.43, high quality of all the included studies should be confirmed. Furthermore high-quality, larger-sample RCTs are warranted to gather more solid evidence of the safety profile of tiotropium in clinical practice.

### *Kommentare zum Review*

- siehe auch Murphy KR et al., 2020 [23]

---

### **Bourdin A et al., 2018 [4].**

Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review.

### **Fragestellung**

to perform a MAIC of benralizumab versus IL-5-directed monoclonal antibodies for the treatment of patients with severe, uncontrolled asthma and with an eosinophilic phenotype.

### **Methodik**

#### Population:

- patients with severe, uncontrolled asthma receiving medium- or high-dosage ICS plus an additional controller medication

#### Intervention/Komparator

- Indirekter Vergleich
  - IL-5R $\alpha$ /anti-IL-5 treatments with placebo

#### Endpunkte:

- annual rate of clinically significant exacerbations, annual rate of exacerbations requiring emergency department (ED) visit or hospitalisation, and pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, MEDLINE In-Process and CENTRAL databases from inception to August 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using a NICE checklist

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total identified: 32. For analysis:
  - The evidence networks generated for the placebo-anchored comparison of benralizumab versus mepolizumab included the benralizumab SIROCCO and CALIMA trials and the mepolizumab MENSA and DREAM trials (siehe Studiencharakteristika unten).
  - The evidence network for the placebo-anchored comparison of benralizumab versus reslizumab included the benralizumab SIROCCO and CALIMA trials and the reslizumab Study 3082 and Study 3083 trials.
  - In studies with several treatment arms, only active treatment arms that used licenced (European and USA) dosages were included.

### Charakteristika der Population:

Table S4. Summary of study characteristics of benralizumab, mepolizumab, and reslizumab studies

Study characteristics	Benralizumab		Mepolizumab		Reslizumab	
	SIROCCO [3]	CALIMA [5]	MENSA [16]	DREAM [18]	Study 3082 [26]	Study 3083 [26]
Publication type	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal	Journal
Interventions	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV
	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Mepolizumab 100 mg Q4W SC	Mepolizumab 250 mg Q4W IV	Placebo	Placebo
	Placebo	Placebo	Placebo	Mepolizumab 750 mg Q4W IV	-	-
	-	-	-	Placebo	-	-
Phase	III	III	III	Ib	III	III
Sample size	1205 (805) <sup>a</sup>	1306 (734) <sup>a</sup>	580	308	489	464
Method of randomisation	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Blinding status	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind
Treatment duration	48 weeks	56 weeks	32 weeks	52 weeks	52 weeks	52 weeks
Primary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of clinically significant exacerbations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of clinically significant exacerbations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee</li> </ul>

The highlighted cells indicate differences across the trials.

<sup>a</sup>Number in parenthesis represents patients for benralizumab Q8W and placebo arms.

TABLE 1 Comparison of baseline characteristics of patients included in benralizumab (SIROCCO, CALIMA) and mepolizumab (MENSA, DREAM) studies

Characteristics	SIROCCO		CALIMA (only high-dosage ICS subgroup)		MENSA			DREAM	
	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo	Mepolizumab 100 mg SC	Mepolizumab 75 mg IV	Placebo	Mepolizumab 75 mg IV	Placebo
Patients n	398	407	364	370	194	191	191	153	155
Age mean±SD years	47.6±14.5	48.7±14.9	50.1±13.3	49.8±14.3	51.2±14.55	50.0±14.03	49.2±14.26	50.2±11.3	46.4±10.8
Male sex %	36.7	33.9	38.2	40.3	40.0	45.0	44.0	32.0	37.0
Race %									
White	72.1	74.2	85.2	86.8	77.0	79.0	77.0	91.0	90.0
Black	3.8	3.9	3.6	3.2	4.0	3.0	2.0	3.0	4.0
Asian	12.6	12.3	11.0	10.0	18.0	17.0	20.0	5.0	6.0
Other	11.6	9.6	0.3	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
BMI mean±SD kg·m <sup>-2</sup>	28.21±6.18	28.93±7.07	29.0±6.5	29.25±6.54	27.60±5.58	27.68±5.68	28.04±5.58	28.4±6.0	28.3±6.1
FEV <sub>1</sub> % pred mean	56.1 <sup>#</sup>	56.6 <sup>#</sup>	56.9	57.5	59.3	61.4	62.4	60 <sup>#</sup>	59 <sup>#</sup>
Morning PEF mean L·min <sup>-1</sup>	233.12	230.83	241.85	242.16	255.3	268.6	277	-	-
FEV <sub>1</sub> /FVC %	65	66	64	65	63	64	64	68	67
FEV <sub>1</sub> pre-bronchodilator L	1.68	1.66	1.72	1.76	1.73	1.85	1.86	1.81 <sup>#</sup>	1.90 <sup>#</sup>
Reversibility %	27.2	25.5	25.1	27.2	27.9 <sup>#</sup>	25.4 <sup>#</sup>	27.4 <sup>#</sup>	22.6 <sup>#</sup>	26.8 <sup>#</sup>
ACQ score <sup>*</sup>	2.8	2.87	2.82	2.73	2.26	2.12	2.28	2.2	2.5
Exacerbations in previous year									
Mean n	2.8	3	2.7	2.8	3.8	3.5	3.6	>3 <sup>§</sup>	>3 <sup>§</sup>
2 exacerbations %	63.3	60	62.9	63.5	38	43	47	46	42
≥3 exacerbations %	36.68	40	36.81	36.49	61.86	57.07	52.88	54	57
Never smokers %	82.2	80.6	78.02 <sup>#</sup>	78.92 <sup>#</sup>	74 <sup>#</sup>	73 <sup>#</sup>	70 <sup>#</sup>	80 <sup>#</sup>	78 <sup>#</sup>
OCS use %	17.8	16.2	10.71 <sup>#</sup>	11.08 <sup>#</sup>	27 <sup>#</sup>	25 <sup>#</sup>	23 <sup>#</sup>	30.07 <sup>#</sup>	29.03 <sup>#</sup>
EOS ≥300 cells·μL <sup>-1</sup> %	67.08	65.6	65.6	67.02	51.5	53.4	55.4	56.2	45.16
EOS <300 cells·μL <sup>-1</sup> %	32.9	34.3	34.3	32.9	47.4	45.02	43.4	43.7	54.8
EOS count mean cells·μL <sup>-1</sup>	469.8	456.5	463.4	490.8	290 <sup>#</sup>	280 <sup>#</sup>	320 <sup>#</sup>	250 <sup>#</sup>	280 <sup>#</sup>
IgE concentration IU·mL <sup>-1</sup>	-	-	-	-	149.72 <sup>#</sup>	180.32 <sup>#</sup>	150.12 <sup>#</sup>	-	-
Atopic status %	61.3	56.5	61.5	63.0	-	-	-	51.0	52.0
Nasal polyps %	19.0	19.0	16.8	18.1	14.4	16.7	17.2	7.0	10.0

Data in bold indicate differences across benralizumab and mepolizumab trials. For cells with no data listed, none were available. ICS: inhaled corticosteroid; Q8W: every 8 weeks (first three doses every 4 weeks); SC: subcutaneous; IV: intravenous; BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; PEF: peak expiratory flow; FVC: forced vital capacity; ACQ: Asthma Control Questionnaire; OCS: oral corticosteroid; EOS: eosinophil. <sup>#</sup>: data extracted from publications rather than clinical study reports; <sup>†</sup>: data reported at screening visit; <sup>\*</sup>: ACQ-6 in SIROCCO, CALIMA and DREAM, and ACQ-5 in MENSA; <sup>§</sup>: calculated from the reported frequency of exacerbations; <sup>‡</sup>: calculated from the reported subgroup data; <sup>##</sup>: geometric means.

### Qualität der Studien:

- “Only phase 3 studies were included“

### Studienergebnisse:

- After matching adjustment, benralizumab and mepolizumab reduced exacerbations versus placebo by 52% and 49%, respectively (rate ratio [RR] 0.94, 95% CI 0.78–1.13; n=1524) and reduced the rate of exacerbations requiring hospitalisation/emergency department visit by 52% and 52%, respectively (RR 1.00, 95% CI 0.57–1.75; n=1524).
- Benralizumab and mepolizumab similarly improved pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s at 32 weeks (difference 0.03 L, 95% CI –0.06–0.12; n=1443).
- Benralizumab and reslizumab patient populations were too dissimilar to generate a sufficient effective sample size to produce a reliable estimate for MAIC.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

MAIC is an accepted method for comparing treatments in lieu of head-to-head trials and is less subject to biases than standard ITC. To our knowledge, this is the first MAIC comparing monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma. The MAIC demonstrated that, after adjustment for baseline population characteristics that differed across benralizumab versus mepolizumab trials, reductions in asthma exacerbation rates were similar, and improvements in FEV<sub>1</sub> were slightly better but not statistically significant at all time points tested. Comparisons with reslizumab could not be performed because of insufficient ESS.

### Sobieraj DM et al., 2018 [28].

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma.

Siehe auch: Sobieraj DM et al., 2018 [29].



## **Fragestellung**

To conduct a systematic review and meta-analysis of the effects associated with LAMA vs placebo or vs other controllers as an add-on therapy to inhaled corticosteroids and the use of a LAMA as add-on therapy to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists (LABAs; hereafter referred to as triple therapy) vs inhaled corticosteroids and LABA in patients with uncontrolled, persistent asthma

## **Methodik**

### Population:

- patients 12 years and older with uncontrolled, persistent asthma

### Intervention vs Komparator:

- LAMA vs placebo or vs another controller as an add-on therapy to inhaled corticosteroids or that compared triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA

### Endpunkte:

- asthma exacerbations (systemic corticosteroid use, hospitalization, emergency department visits, intensive care or intubation, or as defined by the study)
- mortality (all cause or asthma-specific),
- spirometry (measured as peak, trough, and area under the curve [AUC] values for forced expiratory volume in the first second [FEV1], forced vital capacity [FVC], and FEV1/FVC);
- asthma control (Asthma Control Test [ACT] or Asthma Control Questionnaires [ACQs; 5-, 6-, or 7-item]), asthma-related quality of life (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ], MiniAQLQ, and AQLQ for 12 y and older [AQLQ +12]),
- health care utilization (additional medication use, additional health resource use related to the intervention)

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane databases, and clinical trial registries (earliest date through November 28, 2017).

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool for RCTs

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (n=7122)

### Charakteristika der Population:

- All trials enrolled adults 18 years or older with the exception of 2 trials<sup>22,28</sup> that were exclusively focused on children and adolescents aged 12 to 17 years.
- Sample sizes for individual studies ranged from 210 to 29 to 1071 participants.<sup>18</sup> Eight RCTs compared LAMA vs placebo as add-on therapy to inhaled corticosteroids.<sup>17-22,29</sup>
- Five of these trials<sup>17-19,29</sup> also included a LABA group and were also used to evaluate the effect of LAMA vs LABA as add-on therapy to inhaled corticosteroids. An additional 3 trials<sup>23-25</sup> compared LAMA with another controller, including LABA, doxofylline, and montelukast. Four RCTs evaluated triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA. Trials ranged from 15 days<sup>19</sup> to 18 months<sup>25</sup> in duration.

- Trials included in this systematic review defined uncontrolled asthma based on the ACQ score. However, this is only 1 of many criteria recommended for assessment.<sup>1</sup> Likewise, although all patients were considered to have persistent asthma given their use of inhaled corticosteroids maintenance therapy, whether patients had mild, moderate, or severe persistent asthma was left to the reporting of the study authors.

#### Qualität der Studien:

- Most RCTs had a low risk of bias for random sequence generation (13 [86.7%]), allocation concealment (12 [80%]), incomplete data reporting (14 [93.3%]), selective reporting (12 [80%]), and other types of bias (15 [100%]). Three studies (20%) had a high risk of bias for blinding of participants and personnel and 2 studies (13.3%) for blinding of study outcomes.

#### **Studienergebnisse:**

##### LAMA vs Other Controllers as Add-on Therapy to Inhaled Corticosteroids

- Comparing LAMA with LABAs add-on therapy to inhaled corticosteroids, there was no statistically significant association of LAMA with
  - the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroid (RR, 0.87 [95% CI, 0.53 to 1.42]; RD, 0.00 [95% CI, -0.02 to 0.02])
  - in asthma worsening (RR, 1.00 [95% CI, 0.84 to 1.20]; RD, 0.00 [95% CI, -0.05 to 0.04]), or in the composite outcome including oral steroid use or increase in asthma medication (RR, 0.60 [95% CI, 0.15 to 2.42]; RD, -0.03 [95% CI, -0.12 to 0.06]).
- No deaths occurred in 3 RCTs and in the fourth trial 3 of 532 participants (0.6%) died in the LAMA group, 2 of these deaths were considered asthma-related (0.4%) whereas no deaths occurred in the LABA group.
- LAMA had no significant associations with ACQ scores with 1 trial reporting ACQ-6 score, 2 trials reporting ACQ-7 scores, and 2 trials reporting ACQ-7 responder analysis.
- No significant associations were found in measures of spirometry including the most frequently reported lung function measures of FEV1 trough, FEV1% predicted, and FVC trough with LAMA use
- No significant associations were found for AQLQ score

##### Triple Therapy vs Inhaled Corticosteroids and LABA

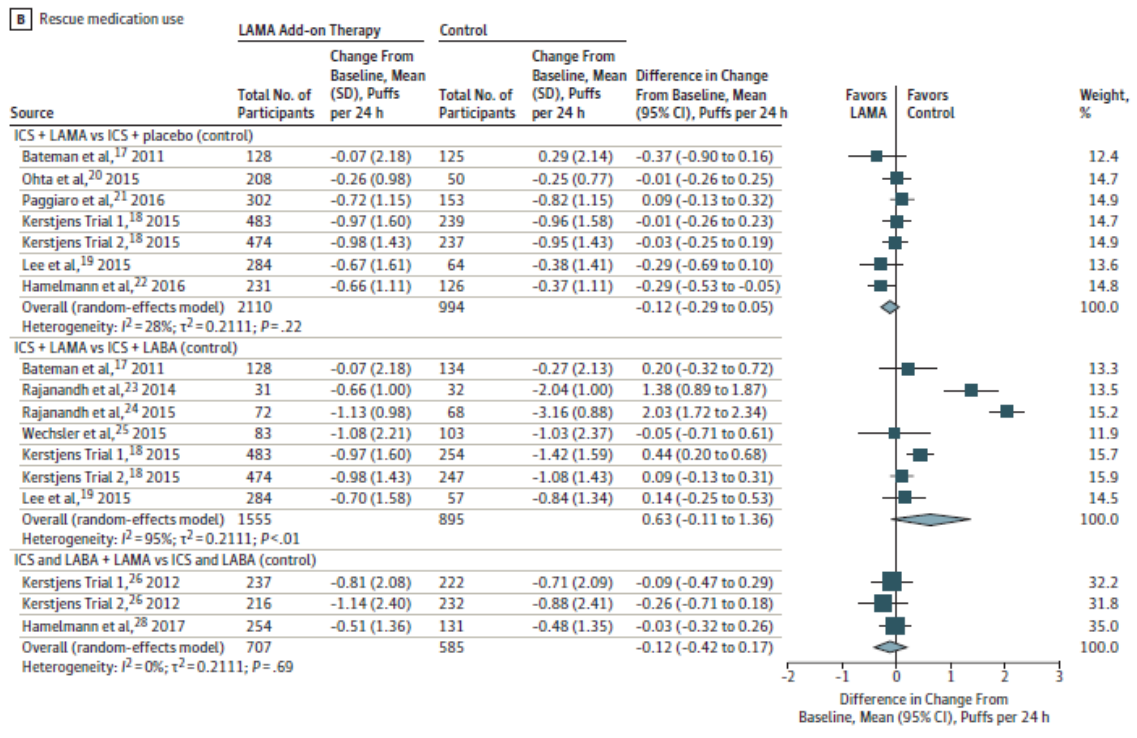
Triple therapy was not significantly associated with the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroids vs inhaled corticosteroids and LABA when the inhaled corticosteroid dose remained the same (RR, 0.84 [95% CI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95% CI, -0.08 to 0.07]) (Figure 2A) it was significantly associated with a lower risk of asthma worsening (RR, 0.78 [95% CI, 0.72 to 0.86]; RD, -0.01 [95% CI, -0.22 to 0.01]) (eFigure 3 in the Supplement) (Table 3).

- Two studies reported exacerbations requiring hospitalization and neither found a significant association at 48 weeks.
- No deaths occurred in the 3 trials included in this analysis, 2 of which were 48 weeks in duration and the third being 12 weeks in duration.
- No significant associations with ACQ-7 scores were found with triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA (Figure 2B). No consistent association for triple therapy on ACQ response was seen across studies (Table 3).
- Triple therapy was associated with improvements in some measures of spirometry, including FEV1 trough (MD, 0.07 [95% CI, 0.01 to 0.14]) and measures of FVC (peak MD,



0.11 [95% CI, 0.05 to 0.17]; trough MD, 0.09 [95% CI, 0.03 to 0.15]; AUC MD, 0.10 [95% CI, 0.04 to 0.17]) (Figure 3A, eFigures 6-10 in the Supplement).

- No significant association with AQLQ score or AQLQ score response was seen with triple therapy.
- Triple therapy was not significantly associated with improvements in rescue medication use vs combined inhaled corticosteroids and LABA therapy (Figure 3B).



### Anmerkung/Fazit der Autoren

The association of LAMA with benefit may not be greater than that with LABA. Triple therapy was not associated with a lower risk of exacerbations.

### 3.4 Leitlinien

---

#### **Bundesärztekammer (BÄK), 2020 [5].**

Leitlinienreport. 2020 [6].

Nationale VersorgungsLeitlinie 4. Auflage, 2020 Asthma – Langfassung

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Sicherung der bestmöglichen Lebensqualität und sozialen Teilhabe für Betroffene durch eine individuell optimierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten mit dem Ziel des Erhalts der bestmöglichen Lungenfunktion, der Minimierung von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen und der Förderung der Adhärenz

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde am 7. September 2020 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 7. September 2025 gültig.

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk.

Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur 4. Auflage der NVL Asthma beschrieben [6].

Leitliniengruppe: Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Asthma maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Strukturierter und detailliert beschriebener Konsentierungsprozess. Nominaler Gruppenprozess bei der Konsensuskonferenz.

Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte durch bezahlte Berater- oder Gutachtertätigkeit, bezahlte Vortragstätigkeit, Geschäftsanteile und Aktien oder Drittmittel durch die Industrie bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen

##### Recherche/Suchzeitraum:

Grundlegend

- Reviews: 18.08.2016
- Cochrane Reviews bis 2012
- Leitlinien: bis 29.01.2016

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte:

- bei weit zurückliegenden Suchzeiträumen in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten (z. B. komplementäre und alternative Therapie);
- bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten von IQWiG, NICE, AHRQ und Cochrane (z. B. Sicherheits-aspekte von Sedativa bei einem Asthmaanfall);
- bei Fehlen wichtiger Aspekte in den primär identifizierten Übersichtsarbeiten (z. B. Wirksamkeit und Sicherheit von Terbutalin s.c und Reproterol i.v.);
- bei nicht-etablierten Therapieverfahren mit hoher Dynamik (z. B. monoklonale Antikörper), um einen möglichst aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben
  - Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma 15.05.2019
  - Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab 26.04.2018
  - Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Asthma 29.04.2019

#### LoE

- Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-2-Tool.
- Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool
- Die Bewertung von nicht randomisierten Studien erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“

#### GoR

**Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [4]**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑↑
0	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓



## Empfehlungen

### Definition schweres Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>1-1   ERWACHSENE</b></p> <p>Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) &gt; 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atemwegobstruktion: <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> des Sollwertes (<math>FEV_1/FVC &lt; LLN</math>);</li><li>• häufige Exazerbationen: <math>\geq 2</math> corticoidsteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;</li><li>• schwere Exazerbationen: <math>\geq 1</math> Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;</li><li>• teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).</li></ul>	<p><b>Statement</b></p>

### Stufenschema

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-2</b></p> <p>Patienten mit diagnostiziertem Asthma sollen gemäß Stufenschema (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) behandelt werden.</p>	<p>↑↑</p>



#### 4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-8</b> Falls keine Asthmakontrolle mit der Therapie erzielt wird, sollen zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, bevor die Therapie intensiviert wird:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch den Patienten);</li><li>• Überprüfung des Schulungsbedarfes;</li><li>• Kontrolle der Therapieadhärenz;</li><li>• Allergie- und Umweltkontrolle;</li><li>• Beachtung von Komorbiditäten;</li><li>• Beachtung aggravierender Faktoren;</li><li>• Überprüfung der Diagnose Asthma.</li></ul> <p>(siehe Abbildung 6)</p>	↑↑
<p><b>4-9</b> Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.</p>	↑↑
<p><b>4-10</b> Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.</p>	↑
<p><b>4-11</b> Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.</p>	↑↑



Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

Stufe 1			Stufe 2		Stufe 3		Stufe 4		Stufe 5
<b>Bedarfstherapie:</b> Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup> oder SABA  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA			Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA  oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA		<b>Langzeittherapie:</b> ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert		<b>Langzeittherapie:</b> ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA <sup>2</sup>		<b>Langzeittherapie:</b> ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA <sup>2</sup>
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>									
			ICS niedrigdosiert + LAMA <sup>2</sup> oder ICS niedrigdosiert + LTRA		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA <sup>2</sup>		OCS (zusätzlich oder alternativ)		
<b>Zusätzlich Bedarfstherapie:</b> SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt									
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten									
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)									
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)									
<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)									
<sup>2</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)									
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika									

#### 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-29   ERWACHSENE</b> Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA angewandt werden.	



Die Leitliniengruppe sieht eine additive Behandlung mit LAMA zu einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mittlerer oder hoher Dosis plus LABA als Therapiealternative für Patienten mit Asthma in Stufe 4. Wichtig ist, dass in der Stufe 4 alle verfügbaren Therapieoptionen ausgereizt werden, bevor die Therapie zur Stufe 5 eskaliert wird. Dabei entscheidet der Arzt individuell mit dem Patienten (siehe Kapitel 3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung), ob er zunächst die ICS-Dosis erhöht oder zu einer Dreifachkombination übergeht.

#### Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen

In begründeten Fällen, insbesondere, wenn Kontraindikationen gegen die bisher verwendeten Medikamente vorliegen oder unerwünschte Wirkungen bei deren Anwendung auftreten, empfiehlt die Leitliniengruppe auch die Kombination aus ICS mittel- bis hochdosiert, LABA und LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert und LAMA. In der systematischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination evaluierten.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten, die die Kombinationstherapien von ICS plus LAMA im Vergleich zu einer höheren ICS-Dosis [99] oder im Vergleich zur Kombination aus ICS plus LABA [67] untersuchten, sind bereits im Hintergrundtext der Therapiealternativen in begründeten Fällen der Stufe 3 zitiert (siehe Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE). Diese können auch hier nur indirekt herangezogen werden, weil für die Vergleiche keine Subgruppenanalysen für die verschiedenen ICS-Dosierungen vorgenommen wurden.

#### 4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-33   ERWACHSENE</b></p> <p>Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird.</p>	↑

Die allgemeinen Prinzipien der Intensivierung der Therapie sind in den Empfehlungen 4-8 bis 4-11 dargestellt. Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden ist. Vor diesem Hintergrund erachtet sie es auf Basis eines Expertenkonsenses als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-33 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdosiert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Der Eindruck aus der Versorgungssituation ist, dass die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird, da es sich um ein eher neueres Therapiekonzept handelt.

##### 4.8.6.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-34   ERWACHSENE</b></p> <p>Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und</li> <li>• positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und</li> <li>• IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und</li> <li>• erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.</li> </ul>	↑↑

Die Leitliniengruppe empfiehlt einen Therapieversuch mit Omalizumab, wenn die in Empfehlung 4-34 genannten eng umschriebenen Kriterien erfüllt sind. Entscheidend ist, vor Initiierung der Therapie alle vermeidbaren Allergene zu eliminieren (siehe Kapitel 6.8

Verminderung der Allergenexposition) und die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen

#### 4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-35   ERWACHSENE</b> Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres eosinophiles Asthma und</li> <li>• zweimaliger Nachweis einer Konzentration von &gt; 300 Eosinophilen pro µl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren.</li> </ul>	↑

Basierend auf diesen Daten empfehlen die Autoren einen Therapieversuch mit den Wirkstoffen Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab für eine eng definierte Patientengruppe (siehe Empfehlung 4-35). Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der monoklonalen Antikörper untereinander vergleichen, wurden nicht identifiziert. Die Patientengruppe ergibt sich durch die Einschlusskriterien und Ergebnisse der zitierten Zulassungsstudien. Die Behandlung mit Anti-IL-5-(R)-Antikörpern ermöglicht aus Sicht der Autoren, die Therapie mit OCS zu reduzieren und ggf. zu beenden. Die Autoren der Leitlinie sprechen eine abgeschwächte Empfehlung aus, da zur Beurteilung der Langzeitverträglichkeit der Anti-IL-5-(R)-Antikörper zu wenige Daten vorliegen.

#### 4.8.6.4 Dupilumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-36   ERWACHSENE</b> Ein Therapieversuch mit Dupilumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres eosinophiles Asthma und zweimaliger Nachweis einer Konzentration von &gt; 300 Eosinophilen pro µl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren oder</li> <li>• zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (&gt; 25 ppb).</li> </ul>	↑

Wegen der positiven Effekte auf die Rate schwerer Exazerbationen und der Möglichkeit der Reduktion von OCS sieht die Leitliniengruppe eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 5 für die in Empfehlung 4-36 eng umschriebene Patientengruppe, die nach Ausschöpfen der inhalativen Therapie keine Asthmakontrolle erreichte. Gleichzeitig stellt sie fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen – schon länger zugelassenen – monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist. Die Leitlinienautoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der FeNO-Messung und der Bestimmung von Eosinophilen im Blut durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden beeinflusst sein kann.





#### 4.8.6.6 Orale Corticosteroide

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-40   ERWACHSENE</b> Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Erwachsenen in Stufe 5 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	↓↓↓

Systemische Corticosteroide werden seit langem in der Praxis eingesetzt. Neue Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

Sie werden in der geringstmöglichen Dosis empfohlen, um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Bei erwachsenen Patienten sind insbesondere das Risiko für eine Blutdrucksteigerung und die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie einer Osteoporose zu beachten. Auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt nur begrenzte Langzeiterhebungen für die Sicherheit der verschiedenen monoklonalen Antikörper vorliegen (siehe Empfehlungen 4-34, 4-35 bis 4-39), werden die unerwünschten Langzeitwirkungen von systemischen Corticosteroiden als so erheblich eingeschätzt, dass die Leitliniengruppe OCS als nachrangige Therapieoption für die Langzeittherapie in Stufe 5 einordnen.

Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema | KINDER UND JUGENDLICHE

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
<b>Langzeittherapie</b>		ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA  <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA <sup>2</sup>	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA <sup>2</sup> oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA <sup>2</sup>	<i>zusätzlich zu Stufe 5</i> Anti-IgE-Antikörper <sup>2</sup> oder Anti-IL-4-R-Antikörper <sup>2</sup> oder Anti-IL-5-Antikörper <sup>2</sup>  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
<b>Bedarfstherapie</b>	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid						
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten						
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)						
<b>Überweisungsindikationen:</b> Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑↑) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (↑↑↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑↑↑)						
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)						
<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)						
<sup>2</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)						
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika						

#### 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-30   KINDER UND JUGENDLICHE</b> Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4 eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	↑↑

#### 4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

Die Autoren der NVL Asthma entschließen sich, eine zusätzliche Stufe in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche einzufügen, die zwischen dem Einsatz von mittel- und hochdosierten ICS differenziert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-41   KINDER UND JUGENDLICHE</b> Bevor bei Kindern und Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 5 erfolgt, soll die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 4 evaluiert werden.	↑↑
<b>4-45   KINDER UND JUGENDLICHE</b> Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	↑↑

### 4.8.8 Stufe 6 – Kinder und Jugendliche

#### 4.8.8.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-49   KINDER UND JUGENDLICHE</b> Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen ab Stufe 6 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und</li> <li>• positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und</li> <li>• IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und</li> <li>• erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.</li> </ul>	↑↑

Die Evidenzgrundlage für die Empfehlung bilden die in der systematischen Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte [110,111,113–116]. Deren Inhalte sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-34 im Kapitel 4.8.6 Stufe 5 | Erwachsene dargestellt. Dort sind auch die Sicherheitsaspekte aufgeführt.

Zusätzlich zu der systematischen Übersichtsarbeit von Normansell et al., die Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet [110], werden die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Rodrigo et al. zitiert, die Kinder und Jugendliche mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma untersucht [112].

Im Vergleich zu Placebo war unter Omalizumab sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation (26,7% vs. 40,6%, RR 0,69 (95% KI 0,59; 0,80);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 1 329) als auch die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (2,0% vs. 4,7%; RR 0,35 (95% KI 0,2; 0,64);  $I^2 = 29\%$ , 3 RCTs, n = 1 381), geringer [112]. Während schwere unerwünschte Wirkungen bei Patienten seltener waren, die mit Omalizumab behandelt wurden (5,2% vs. 5,6%), traten jegliche unerwünschte Wirkungen in der Placebogruppe etwas seltener auf (76,3% vs. 74,2%). Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. [112] Als limitierend wird bei diesen Ergebnissen angesehen, dass aus dem systematischen Review nicht hervorgeht, ob Exazerbationen als Effektivitätspunkt zusätzlich mit in die unerwünschten Wirkungen (als Sicherheitsendpunkt) einfließen und damit eine doppelte Darstellung erfolgt.

In Zusammenschau der identifizierten Evidenz und der wenigen Therapiealternativen empfiehlt die Leitliniengruppe einen Therapieversuch mit Omalizumab bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn die in Empfehlung 4- 49 genannten eng umschriebenen Kriterien erfüllt sind. Entscheidend ist, vor Initiierung der Therapie alle vermeidbaren Allergene zu eliminieren (siehe Kapitel 6.8 Verminderung der Allergenexposition) und – wenn bei Jugendlichen notwendig – die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung).

#### **4.8.8.3 Mepolizumab**

Für die 3. Auflage der NVL Asthma wurde eine systematische Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5-(R)-Antikörpern durchgeführt. Diese wurde aktualisiert, um zu prüfen, ob in der Zwischenzeit Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorliegen. Identifiziert wurden jedoch nur die Verlängerungsstudien der im Kapitel 4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab beschriebenen RCTs. Die Verlängerungsstudien wurden teilweise verblindet [137] und teilweise unverblindet [135,136,138] durchgeführt.

Im aktualisierten Cochrane-Review [145] und in den identifizierten Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5-(R)-Antikörpern [118,131,136] konnte anhand der Baseline-Charakteristika nicht ermittelt werden, wieviele Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte für diese Altersgruppe identifiziert [118,131,136,145].

Die EMA begründet eine partielle Extrapolation der Daten im Assessment Report [146] damit, dass schweres eosinophiles Asthma bei Kindern und Jugendlichen selten auftritt und Studien schwer umsetzbar sind. Sie berechnet den Endpunkt klinisch bedeutsame Exazerbationen auf Basis der Daten der zur Verfügung stehenden Primärstudien altersgruppenspezifisch. Bei einer geringen Anzahl von jugendlichen Patienten ergibt sich laut EMA ein weites Konfidenzintervall, das den Nullwert schneidet, der Effektschätzer weist jedoch in die gleiche Richtung wie in der Gesamtbetrachtung der Altersgruppen. [146]

Für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren lag der EMA eine unverblindete, nicht kontrollierte Studie mit geringer Teilnehmerzahl vor (n = 26), in der sich Hinweise für eine Besserung der Asthmakontrolle nach einem Zeitraum von 12 Wochen ergaben [146].

Das Sicherheitsprofil wird von der EMA [146] für Kinder und Jugendliche ähnlich eingeschätzt wie das der Erwachsenen, wobei Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten unerwünschten Wirkungen darstellten. Der prozentuale Anteil von Kindern mit nicht-tödlichen schweren unerwünschten Wirkungen war höher der als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die EMA weist jedoch auf die Unsicherheiten dieser Einschätzungen aufgrund der geringen Fallzahlen bzw. der kurzen Behandlungsdauer (12 Wochen) bei Kindern hin. [146]

Das IQWiG schätzt die verfügbaren Daten als nicht geeignet bzw. als nicht ausreichend für einen Evidenztransfer ein [147].

Die Leitliniengruppe sieht seit der Zulassung von Mepolizumab bei Kindern ab 6 Jahren die Möglichkeit für einen Therapieversuch zur Behandlung des schweren Asthmas in Stufe 6, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab (siehe Abbildung 5).

#### **4.8.8.4 Dupilumab**

In der systematischen Recherche wurde zwei Phase-III-Studien identifiziert, die Patienten ab einem Alter von 12 Jahren einschlossen [139,140]. In der Studie Asthma Liberty Quest waren 5,6% der eingeschlossenen Patienten zwischen 12 und 18 Jahre alt [139]. Subgruppenanalysen für die Effektivität und Sicherheit von Dupilumab bei der Altersgruppe der 12 bis 18-Jährigen wurden in den Studien nicht identifiziert [139,140].




Die EMA schildert in ihrem Assessment Report [141], dass das mittlere Alter der 107 eingeschlossenen Jugendlichen in der Studie Asthma Liberty Quest 14,2 Jahre bei einer Spanne von 12 bis 17 Jahren betrug. Darüber hinaus berichtet sie, dass die adjustierte jährliche Rate schwerer Exazerbationen bei Anwendung von 200 mg Dupilumab geringer war als unter Placebo (0,191 vs. 0,356). Im Vergleich der Gruppen 300 mg Dupilumab vs. Placebo habe sich kein Unterschied ergeben. Sie zeigt auf, dass in der Studie Asthma Liberty Venture lediglich drei Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. [141]

Die EMA berichtet zudem die unerwünschten (Dupilumab 200 mg: 70,6%; Dupilumab 300 mg: 76,5%; Placebo: 76,2% bzw. 88,9%) und schweren unerwünschten Effekte jeglicher Art (Dupilumab 200 mg: 8,8%; Dupilumab 300 mg: 2,9%; Placebo: 0 bzw. 11,1%) bei Jugendlichen in der Studie Asthma Liberty Quest [141]. Der eine Jugendliche, der in der Studie Asthma Liberty Venture zur Verumgruppe randomisiert wurde, habe keine unerwünschten Wirkungen gezeigt [141].

Die Leitliniengruppe schätzt die oben beschriebenen Daten als einen Hinweis für positive Effekte auf die Rate schwerer Exazerbationen ein. Sie sieht eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 6 für Patienten ab 12 Jahren, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab (siehe Abbildung 5).

Gleichzeitig stellt sie fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen – schon länger zugelassenen – monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass die Ergebnisse der FeNO-Messung und der Bestimmung von Eosinophilen im Blut durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden beeinflusst sein kann.

#### 4.8.8.6 Systemische Corticosteroide

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-51   KINDER UND JUGENDLICHE</b></p> <p>Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	

Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden bildet bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 wegen der Langzeitfolgen eine nachrangige Therapiealternative in begründeten Fällen. In der Empfehlung 4-25 empfehlen die Leitlinienautoren gezielte Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Früherkennung von unerwünschten Wirkungen für Kinder und Jugendliche durch Corticosteroide.

#### Referenzen:

67. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392>.
110. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989>.
111. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17(52):1–342. DOI: 10.3310/hta17520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267198>.
112. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551–6. DOI: 10.1111/pai.12405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882>.
113. Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:8191. DOI: 10.1038/srep08191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645133>.

114. European Medicines Agency (EMA). Xolair Omalizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-07-13]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
115. Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2007; 38(7):71.
116. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2009; 40(8):76.
118. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060>.
131. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38(9):2058–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553751>.
135. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1572-1581.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156>.
136. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5):1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681>.
137. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1):46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083>.
138. Teva Branded Pharmaceutical Products, R&D Inc. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older With Severe Eosinophilic Asthma. NCT03052725. 2017 [cited: 2019-05-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052725>.
139. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2486–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217>.
140. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224>.
141. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. International non-proprietary name: dupilumab. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. 2019 [cited: 2019-10-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
145. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933516>.
146. European Medicines Agency (EMA). Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
147. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-58. Version: 1.0. 2018 (IQWiG-Berichte; 703) [cited: 2019-11-21]. [https://iqwig.de/download/A18-58\\_Mepolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://iqwig.de/download/A18-58_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 (last update: 2021) [24].**

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

NICE has produced guidance on the components of good patient experience in adult NHS services.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

This guideline will contain recommendations for the management of symptoms in adults, young people and children who have been diagnosed with asthma. Specific consideration will be given to subgroups based on age: children under 5 years; children aged 5–16 years; and adults and young people over 16 years of age.

Update: Following publication, and in accordance with the NICE guidelines manual, NICE will undertake a review of whether the evidence base has progressed significantly to alter the guideline recommendations and warrant an update.

In February 2020, this guideline was updated by an expert committee. They reviewed the evidence on increasing ICS treatment within supported self-management for children and young people.

### Recherche/Suchzeitraum:

- 09/2016

### LoE/GoR

#### Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

## Empfehlungen

### Pharmacological treatment pathway for adults (aged 17 and over)

This section is for people with newly diagnosed asthma or asthma that is uncontrolled on their current treatment. Where the recommendations represent a change from traditional clinical practice, people whose asthma is well controlled on their current treatment should not have their treatment changed purely to follow this guidance.

1.6.4 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a low dose of ICS as maintenance therapy, offer a leukotriene receptor antagonist (LTRA) in addition to the ICS and review the response to treatment in 4 to 8 weeks. [2017]

1.6.5 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a low dose of ICS and an LTRA as maintenance therapy, offer a long-acting beta2 agonist (LABA) in combination with the ICS, and review LTRA treatment as follows:

- discuss with the person whether or not to continue LTRA treatment
- take into account the degree of response to LTRA treatment. [2017]

1.6.6 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a low dose of ICS and a LABA, with or without an LTRA, as maintenance therapy, offer to change the person's ICS and LABA maintenance therapy to a MART regimen with a low maintenance ICS dose. [2017]

1.6.7 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a MART regimen with a low maintenance ICS dose, with or without an LTRA, consider increasing the ICS to a moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy). [2017]

1.6.8 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a moderate maintenance ICS dose with a LABA (either as MART or a fixed-dose regimen), with or without an LTRA, consider:

- increasing the ICS to a high maintenance dose (this should only be offered as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or
- a trial of an additional drug (for example, a long-acting muscarinic receptor antagonist or theophylline) or
- seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma. [2017]

#### Pharmacological treatment pathway for children and young people aged 5 to 16

This section is for children and young people with newly diagnosed asthma or asthma that is uncontrolled on their current treatment. Where the recommendations represent a change from traditional clinical practice, children and young people whose asthma is well controlled on their current treatment should not have their treatment changed purely to follow guidance.

1.7.4 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS as maintenance therapy, consider an LTRA in addition to the ICS and review the response to treatment in 4 to 8 weeks. [2017]

1.7.5 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS and an LTRA as maintenance therapy, consider stopping the LTRA and starting a LABA in combination with the ICS. [2017]

1.7.6 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS and a LABA as maintenance therapy, consider changing their ICS and LABA maintenance therapy to a MART regimen with a paediatric low maintenance ICS dose. Ensure that the child or young person is able to understand and comply with the MART regimen. [2017]

1.7.7 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a MART regimen with a paediatric low maintenance ICS dose, consider increasing the ICS to a paediatric moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy). [2017]

1.7.8 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric moderate maintenance ICS dose with LABA (either as MART or a fixed-dose regimen), consider seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma and consider either:

- increasing the ICS dose to paediatric high maintenance dose (only as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or
- a trial of an additional drug (for example, theophylline). [2017]



## MART

Maintenance and reliever therapy (MART) is a form of combined ICS and LABA treatment in which a single inhaler, containing both ICS and a fast-acting LABA, is used for both daily maintenance therapy and the relief of symptoms as required. MART is only available for ICS and LABA combinations in which the LABA has a fast-acting component (for example, formoterol).

---

## **Global Initiative for Asthma (GINA), 2020 [19].**

*GINA – Global Initiative for Asthma*

Global strategy for asthma management and prevention (2020 update)

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For each meeting of the GINA Science Committee, a rolling PubMed search is performed covering approximately 10 months.
- The GINA report has been updated in 2020 following the routine twice-yearly review of the literature by the GINA Science Committee.
- The literature searches for ‘clinical trial’ publication types (see above) and meta-analyses identified a total of 2,420 publications, of which 1,860 were screened out for duplicates, relevance and/or quality.
- The remaining 560 publications (377 ‘clinical trials’ and 183 meta-analyses) were reviewed by at least two members of the Science Committee; a total of 89 were subsequently discussed at face-to-face meetings in May 2019 in Dallas, USA and in September 2019 in Madrid, Spain.

LoE

Evidence level	Sources of evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Rich body of data.	Evidence is from endpoints of well designed RCTs, meta-analyses of relevant studies, or strong observational evidence that provide a consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made. Category A requires substantial numbers of studies involving substantial numbers of participants.
B	Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Limited body of data.	Evidence is from endpoints of intervention studies that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analysis of RCTs or meta-analysis of such RCTs. In general, Category B pertains when few randomized trials exist, they are small in size, they were under-taken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent.
C	Nonrandomized trials. Observational studies.	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
D	Panel consensus judgment.	This category is used only in cases where the provision of some guidance was deemed valuable but the clinical literature addressing the subject was insufficient to justify placement in one of the other categories. The Panel Consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above listed criteria.

GoR

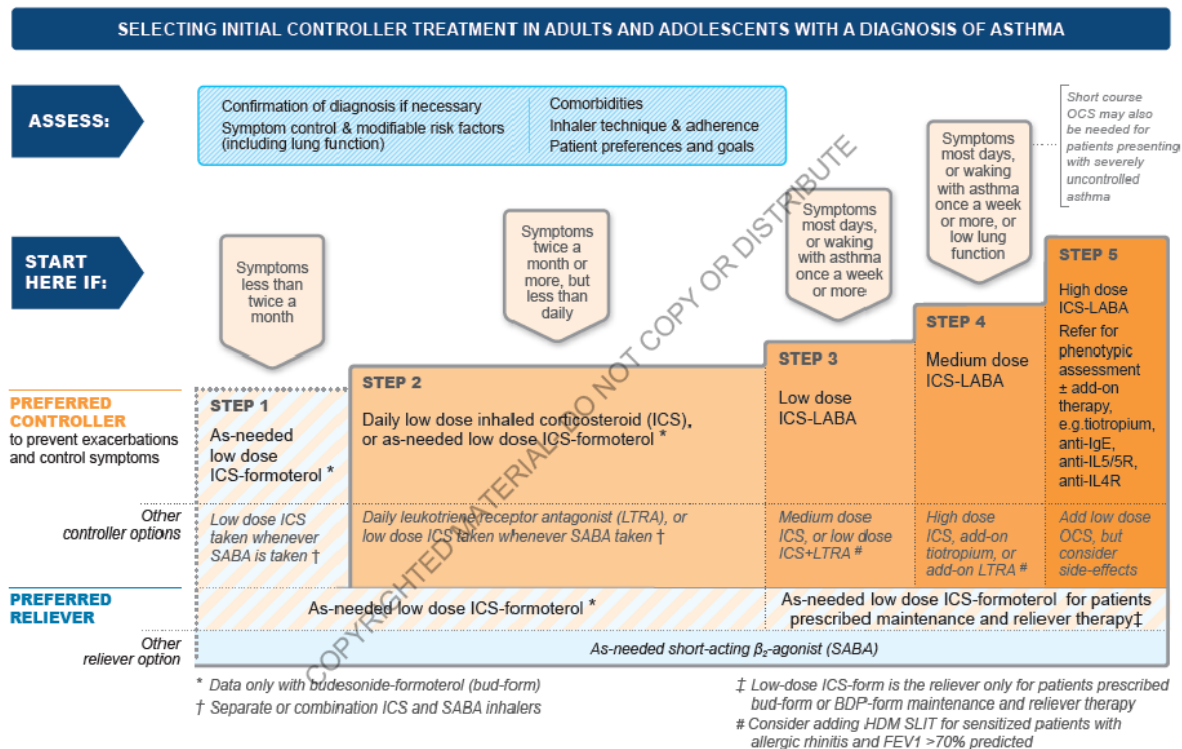
- keine Angabe des GoR.

Sonstige methodische Hinweise

/

## Empfehlungen

Box 3-4B. Selecting initial controller treatment in adults and adolescents with a diagnosis of asthma



HDM: house dust mite; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta<sub>2</sub>-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta<sub>2</sub>-agonist; SLIT: sublingual immunotherapy

### STEP 4: Preferred controller: Low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever therapy (adults and adolescents), OR medium dose ICS-LABA maintenance plus as-needed SABA (adults, adolescents and children)

- Although at a group level most benefit from ICS is obtained at low dose, individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled on low dose ICS-LABA despite good adherence and correct inhaler technique may benefit from increasing the maintenance dose to medium. High dose ICS is no longer recommended at Step 4.

#### Preferred Step 4 controller options for adults and adolescents

- The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3. Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p.40).
- For adult and adolescent patients with ≥1 exacerbations in the previous year, combination low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS-LABA or higher doses of ICS<sup>223</sup> (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased to medium if necessary. Based on product information, the maximum recommended total dose of formoterol in a single day is 48mcg (for beclometasoneformoterol) or 72mcg (for budesonide-formoterol).

- Alternatively, for patients taking low dose maintenance ICS-LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS-LABA<sup>158</sup> (Evidence B); combination ICS-LABA medications are as for Step 3.

#### Other Step 4 controller options for adults and adolescents

- Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy in patients aged 6 years and older; it modestly improves lung function<sup>235,236</sup> (Evidence A) and modestly reduces exacerbations.<sup>235-237</sup> In Step 4, there is insufficient evidence to support ICS+tiotropium over ICS-LABA combination.<sup>237</sup>
- For adult patients with allergic rhinitis and sensitization to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low-high dose ICS, consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT), provided FEV1 is >70% predicted.<sup>225,226</sup> (see p.68).
- For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily<sup>238,239</sup> (Evidence B), but adherence may be an issue. For other ICS, twice-daily dosing is appropriate (Evidence D). Other options for adults or adolescents that can be added to a medium or high dose ICS, but that are less efficacious than adding LABA, include LTRA<sup>240-244</sup> (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline<sup>208</sup> (Evidence B). See note above about the FDA warning for montelukast.<sup>205</sup>

#### STEP 5: Preferred option: Refer for phenotypic assessment and consideration of add-on treatment (adults, adolescents and children)

- Patients of any age with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in investigation and management of severe asthma<sup>138</sup> (Evidence D).
- In severe asthma, as in mild-moderate asthma,<sup>245</sup> participants in randomized controlled trials may not be representative of patients seen in clinical practice. For example, a registry study found that over 80% of patients with severe asthma would have been excluded from recent studies evaluating biologic therapy.<sup>246</sup>
- The GINA Pocket Guide and decision tree on Diagnosis and Management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients are included in Chapter 3E (p.94). Treatment options that may be considered after optimization of existing therapy may include the following (always check local eligibility and payer criteria):
- Combination high dose ICS-LABA: this may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit<sup>122,130,228</sup> (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects, including adrenal suppression.<sup>247</sup> A high dose is recommended only on a trial basis for 3–6 months when good asthma control cannot be achieved with medium dose ICS plus LABA and/or a third controller (e.g. LTRA or sustained-release theophylline<sup>208,243</sup> Evidence B).
  - Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥6 years whose asthma is not wellcontrolled with ICS-LABA. Add-on tiotropium (mostly 5µg once daily by mist inhaler) modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases the time to severe exacerbation requiring oral corticosteroids (Evidence B).<sup>236,237</sup> Results with other LAMA preparations are awaited.<sup>236</sup>
  - Add-on azithromycin (three times a week) for adult patients with persistent symptomatic asthma despite moderate-high dose ICS and LABA reduced asthma exacerbations in eosinophilic<sup>248</sup> and non-eosinophilic asthma<sup>248,249</sup> (Evidence B) and improved asthma-related quality of life<sup>248,249</sup> (Evidence B). Diarrhea was more common.<sup>248</sup> Since macrolides such as azithromycin can cause ototoxicity and cardiac arrhythmia, asthma patients with hearing impairment<sup>248</sup> or abnormal prolongation

of the corrected QT interval<sup>248,249</sup> were excluded from the studies. Before considering add-on therapy with azithromycin in adult patients with uncontrolled or severe asthma, ECG should be checked for long QTc, sputum should be checked for atypical mycobacteria, and the risk of increasing antimicrobial resistance at the patient and the population level should be taken into account. Treatment for at least 6 months is suggested, as a clear benefit was not seen by 3 months. There is no clear evidence about how long treatment should be continued.

- Add-on anti-immunoglobulin E (anti-IgE) (omalizumab) treatment: for patients aged  $\geq 6$  years with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment<sup>250,251</sup> (Evidence A).
- Add-on anti-interleukin-5/5R treatment (subcutaneous mepolizumab for patients aged  $\geq 6$  years; intravenous reslizumab for ages  $\geq 18$  years) or anti-interleukin 5 receptor treatment (subcutaneous benralizumab for ages  $\geq 12$  years), with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment (Evidence A).<sup>252-256</sup> Efficacy data for mepolizumab in children 6–11 years are limited to one very small open label uncontrolled study.<sup>257</sup>
- Add-on anti-interleukin-4R  $\alpha$  treatment (subcutaneous dupilumab) for patients aged  $\geq 12$  years with severe Type 2 asthma, or requiring treatment with maintenance OCS (Evidence A).<sup>258-260</sup>
- Sputum-guided treatment: for adults with persisting symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS or ICS-LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ( $>3\%$ ) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS<sup>161</sup> (Evidence A).
- Add-on treatment with bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma<sup>138,261</sup> (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.69). The long-term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- Add-on low dose oral corticosteroids ( $\leq 7.5$  mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma<sup>138</sup> (Evidence D), but are often associated with substantial side effects<sup>262,263</sup> (Evidence A). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors and other add-on treatments including biologics where available and affordable. Patients should be counseled about potential side-effects.<sup>263</sup> They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for  $\geq 3$  months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).<sup>264</sup>



## PART E. DIFFICULT-TO-TREAT AND SEVERE ASTHMA IN ADULTS AND ADOLESCENTS

### KEY POINTS

#### What are difficult to treat and severe asthma?

- Difficult-to-treat asthma is asthma that is uncontrolled despite GINA Step 4 or 5 treatment or that requires such treatment to maintain good symptom control and reduce exacerbations. It does not mean a 'difficult patient'.
- Severe asthma is asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized Step 4 or Step 5 therapy and treatment of contributory factors, or that worsens when high dose treatment is decreased. Approximately 3–10% of people with asthma have severe asthma.
- Severe asthma places a large physical, mental, emotional, social and economic burden on patients.

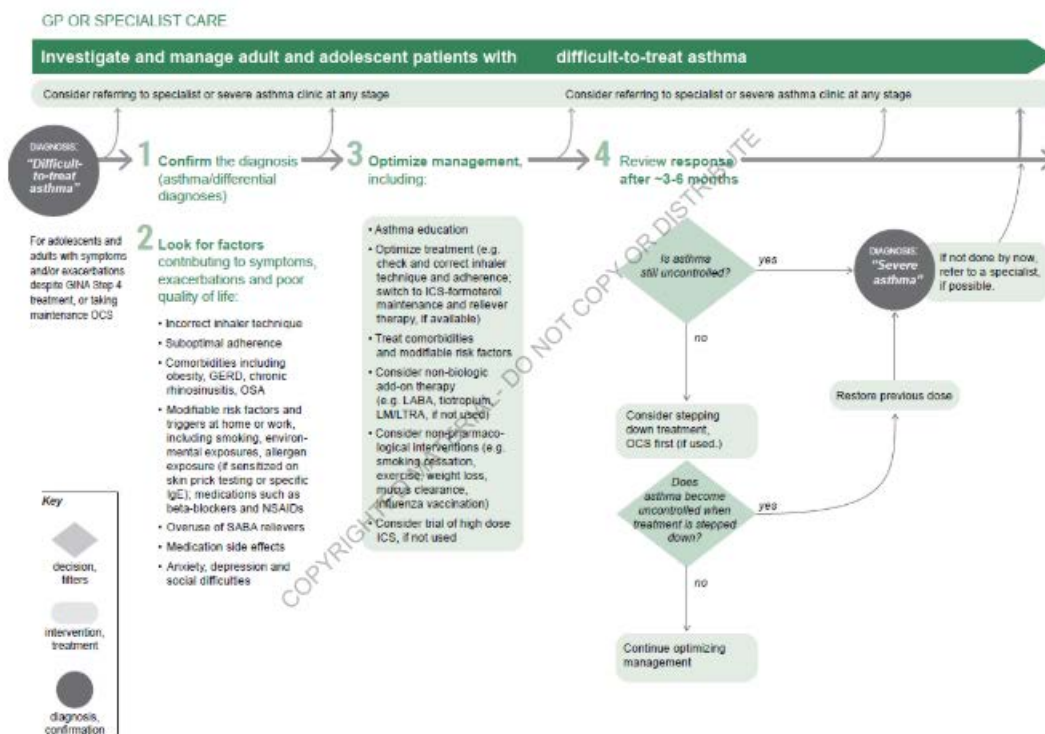
#### How should these patients be assessed?

- Assess all patients with difficult to treat asthma to confirm the diagnosis of asthma, and to identify and manage factors that may be contributing to symptoms, poor quality of life, or exacerbations.
- Refer for expert advice at any stage, or if asthma does not improve in response to optimizing treatment.
- For patients with persistent symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS, the clinical or inflammatory phenotype should be assessed, as this may guide the selection of add-on treatment.

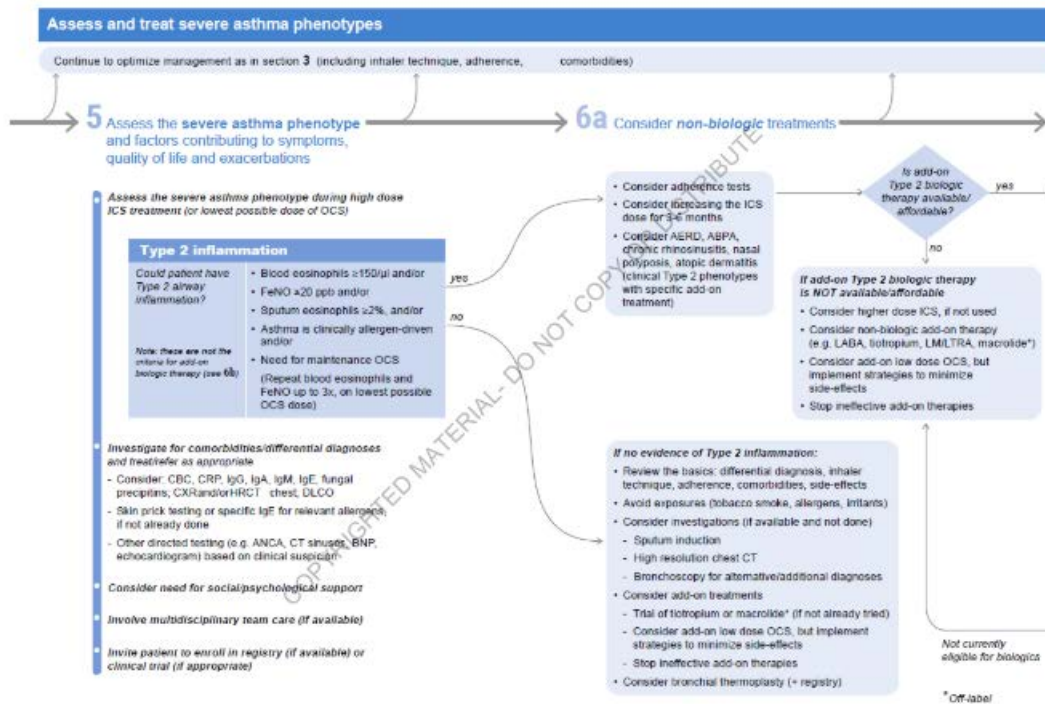
#### Management of severe asthma

- Add-on treatments for severe asthma include tiotropium, LTRA and low dose macrolides, and biologic agents for severe allergic or severe Type 2 asthma. Maintenance OCS should be avoided if other options are available, because of its serious side-effects.
- Assess the response to any add-on treatment, stop ineffective treatments, and consider other options.
- Utilize specialist multidisciplinary team care for severe asthma, if available.
- For patients with severe asthma, continue to optimize patient care in collaboration with the primary care clinician, and taking into account the patient's social and emotional needs.
- Invite patients with severe asthma to enrol in a registry or clinical trial, if available and relevant, to help fill evidence gaps.

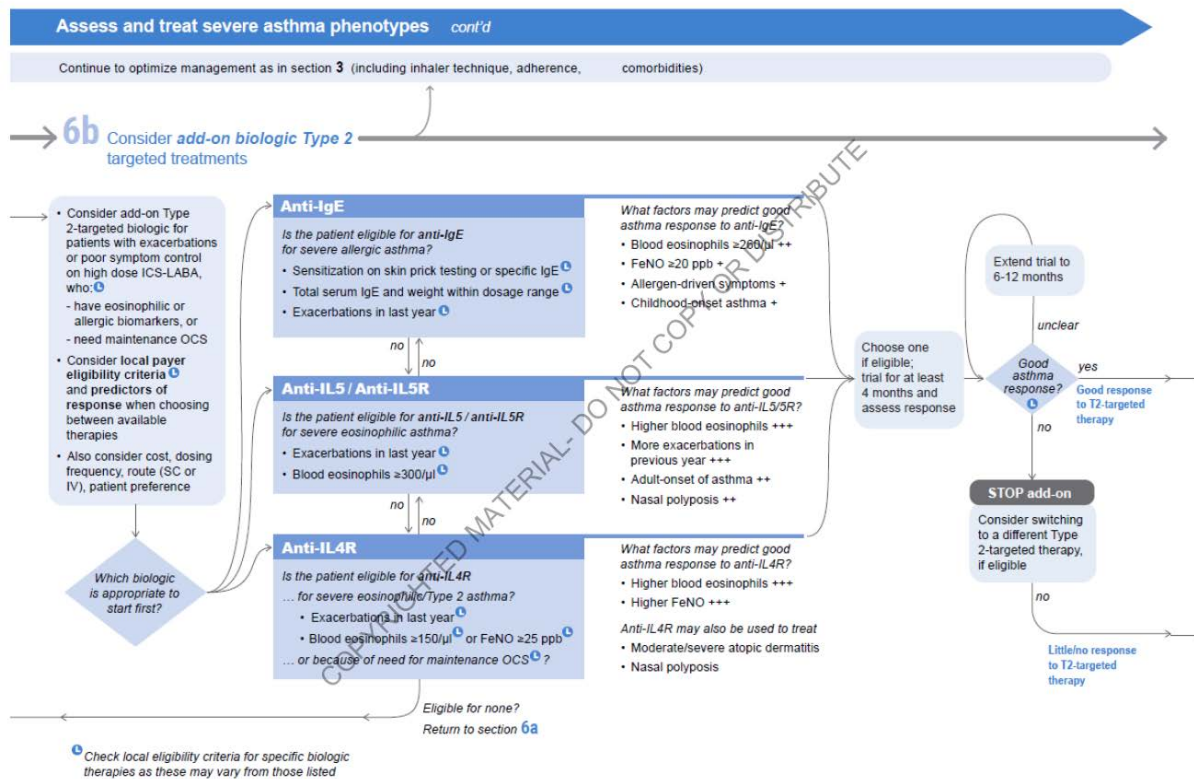
Box 3-16A. Decision tree – investigate and manage adult and adolescent patients with difficult-to-treat asthma



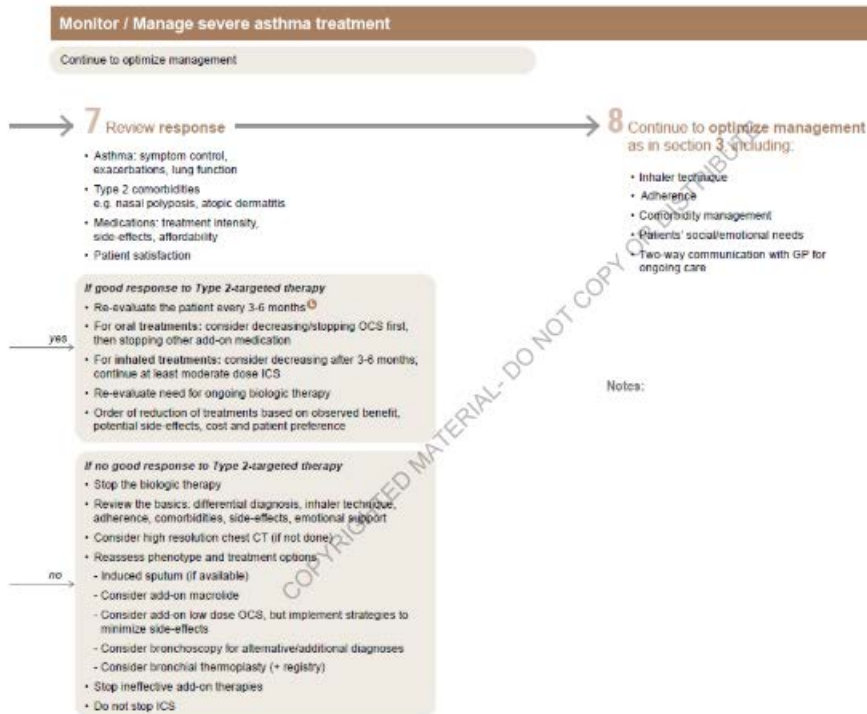
Box 3-16B. Decision tree – assess and treat severe asthma phenotypes



Box 3-16C. Decision tree – consider add-on biologic Type 2 targeted treatments



Box 3-16D. Decision tree – monitor and manage severe asthma treatment



Referenzen:

122. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
130. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
138. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
158. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
205. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. (Accessed 04 March 2020, 2020, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-sideeffects-asthma-and-allergy-drug>.)
208. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, Day A, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
223. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
225. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljorring C, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:1715-25.
226. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:56875.e7.
228. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
235. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:573-8.



236. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Cd011721.
237. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1473-84.
238. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
239. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:288-98.
240. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
241. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
242. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
243. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
244. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
245. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, Aldington S, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219-23.
246. Brown T, Jones T, Gove K, Barber C, Elliott S, Chauhan A, Howarth P. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018;52.
247. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
248. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
249. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
250. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
251. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
252. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
253. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
254. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
255. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
256. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
257. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, Yancey SW, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1336-42.e7.
258. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
259. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a longacting b2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.

260. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, Bachuwa G, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
261. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50.
262. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
263. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, Albers F, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
264. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.

---

## **SIGN, 2019 [27].**

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) in Kooperation mit British Thoracic Society*  
British guideline on the management of asthma

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The guideline considers asthma management in all patients with a diagnosis of asthma, although there is less evidence available for people at either age extreme.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Update: Between 2004 and 2012 sections within the guideline were updated annually. Subsequently, updating moved to a biennial basis, beginning with the 2014 update. This edition of the guideline was issued in 2019. All updates were published on the BTS and SIGN websites. A list of the key questions addressed in this update is given in Annex 1. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites.

#### Recherche/Suchzeitraum:

Section 7 Pharmacological management

The 2019 revision updated searches for inhaled steroids, long-acting  $\beta_2$  agonists, theophyllines, leukotriene receptor antagonists, frequency and dose of inhaled steroids, monoclonal antibodies, sublingual immunotherapy and bronchial thermoplasty. The Cochrane Library, Medline and Embase were searched from 2012–2018. SIGN systematic review and RCT filters were applied.

### Loe/GoE:

#### Key to evidence statements and recommendations

##### Levels of evidence

1 <sup>++</sup>		High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>		Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>		Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>		High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>		Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>		Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3		Non-analytic studies, eg case reports, case series
4		Expert opinion

##### Grades of recommendation

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the supporting evidence on which the evidence is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

<b>A</b>		At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>		A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>		A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>		Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>

##### Good-practice points

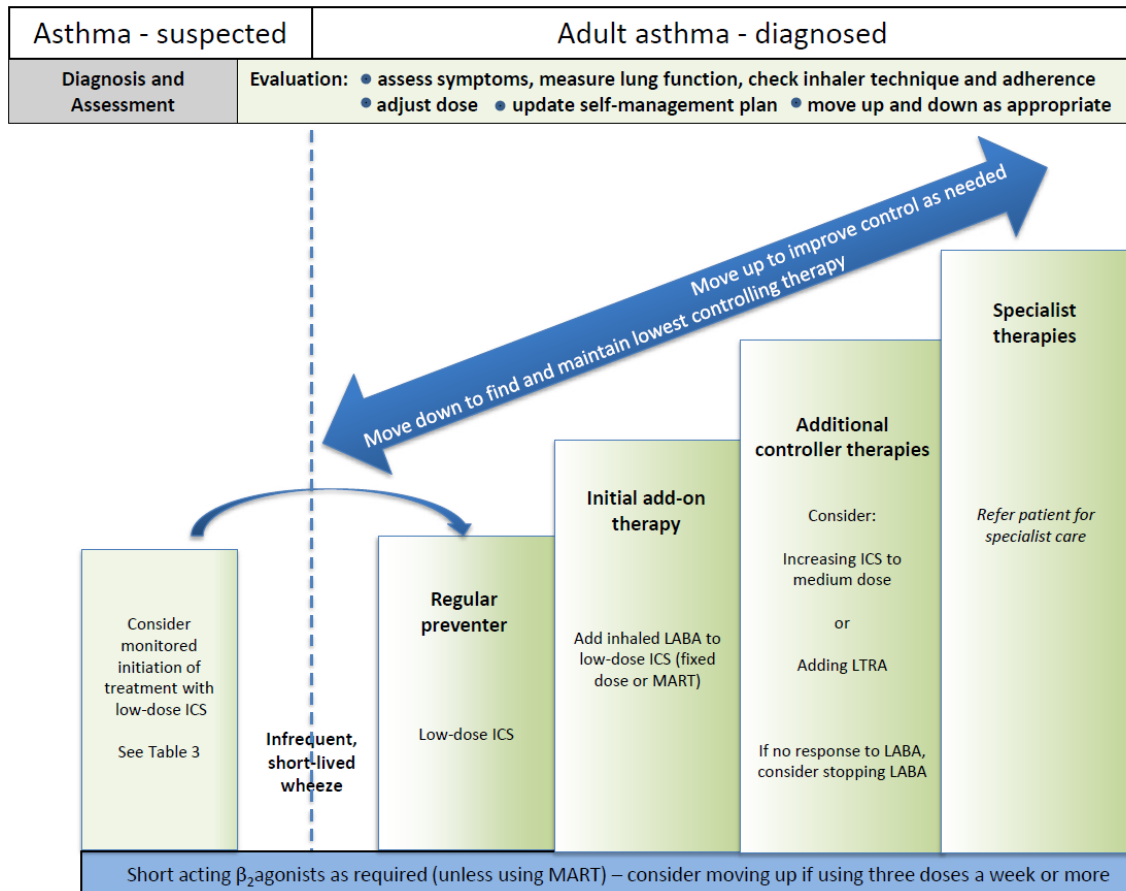
<input checked="" type="checkbox"/>		Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.
-------------------------------------	--	--

## Empfehlungen

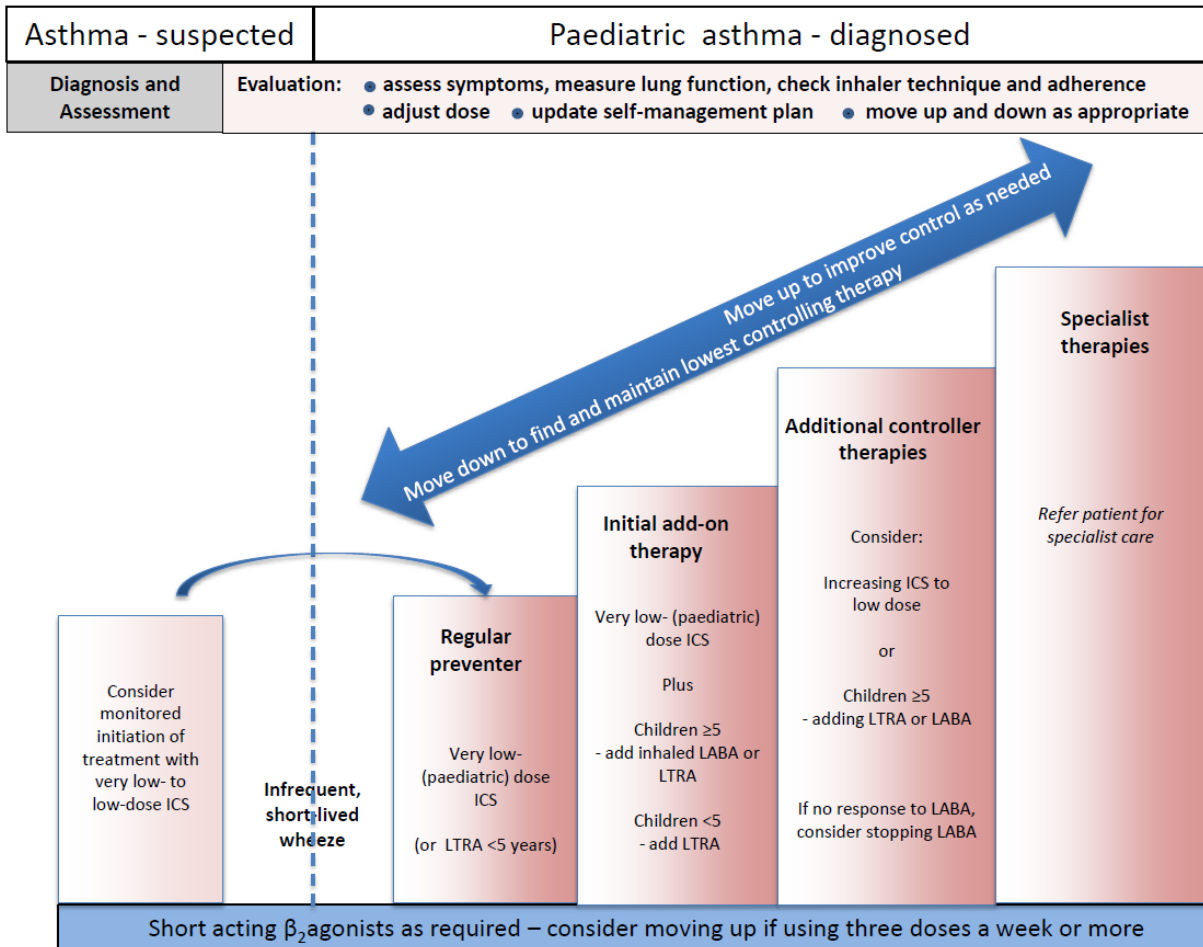
Recommendations in sections 7 and 8 have been graded and the supporting evidence assessed for adults and adolescents over 12 years old, children aged 5–12 years, and children aged under 5 years. The evidence is less clear in children under two and the threshold for seeking an expert opinion should be lowest in these children.

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1 Adults and adolescents aged over 12</b>
			<b>2 Children aged 5–12 years</b>
			<b>3 Children under 5 years</b>
			<b>Recommendation does not apply to this age group.</b>

## Summary of management in adults



## Summary of management in children



### 2.5 Pharmacological management

- ✓ Before initiating a new drug therapy practitioners should check adherence with existing therapies, check inhaler technique, and eliminate trigger factors.
- |   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| A | A | A | <b>Inhaled corticosteroids are the recommended preventer drug for adults and children for achieving overall treatment goals.</b>   |
| A |   |   | <b>The first choice as add-on therapy to inhaled corticosteroids in adults is an inhaled long-acting <math>\beta_2</math> agonist, which should be considered before increasing the dose of inhaled corticosteroids.</b>   |
| D | D |   | <b>If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting <math>\beta_2</math> agonist then:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5-12 years), if not already on these doses.</li> <li>• consider adding a leukotriene receptor antagonist.</li> </ul> |



## 7.4 Additional controller therapies

If control remains poor on low-dose (adults) or very low-dose (children aged five and over) ICS plus a LABA, recheck the diagnosis, assess adherence to existing medication and check inhaler technique before increasing therapy. If more intense treatment is appropriate, then the following options can be considered.

### 7.4.1 Increased dose of inhaled corticosteroids

If there is an improvement when LABA is added, but control remains suboptimal, continue with the LABA and increase the dose of ICS to medium (adults) or low dose (children 5–12 years). If there is no improvement when a LABA is added, consider stopping the LABA before increasing the dose of ICS.<sup>475</sup>

>12 years	5–12 years	<5 years
4	4	

### 7.4.2 Leukotriene receptor antagonists

Evidence to support the use of LTRA as an add-on therapy to ICS plus LABA is lacking and evidence for their use is largely based on extrapolation from trials of LTRA as add-on therapy to ICS alone. The addition of LTRA to ICS may provide improvement in lung function, a decrease in asthma attacks, and an improvement in symptoms in adults and children over five years of age, although reported benefits differ between studies and evidence is limited in children.<sup>454, 478, 479</sup>

>12 years	5–12 years	<5 years
1++	1++	

A systematic review of studies comparing the addition of LTRA to ICS with the addition of LABA to ICS showed that the addition of LABA to ICS was more effective at reducing asthma attacks (the primary outcome) and improving secondary outcomes including SABA use, symptoms and quality of life in adults, although differences were generally small. There was insufficient evidence on which to base conclusions regarding which add-on therapy is more effective in children.<sup>472</sup>

1++	1++	
-----	-----	--

In adults, the addition of LTRA to ICS is superior to ICS alone and has a similar effect on asthma control to high-dose ICS. High-dose ICS, however, appears superior to ICS-LTRA for some pulmonary function indices, although further studies to investigate this are required.<sup>480</sup>

1+		
----	--	--

In adults, if there is no improvement following addition of a LABA, consider stopping the LABA and initiating a trial of LTRA.



**If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting  $\beta_2$  agonist then:**

- increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5–12 years), if not already on these doses.
- or
- consider adding a leukotriene receptor antagonist.

## 7.5 Specialist therapies

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on the recommended initial or additional controller therapies (*see sections 7.3 and 7.4*). There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management. For this reason, these patients should be referred for specialist care.

- ✓ All patients whose asthma is not adequately controlled on recommended initial or additional controller therapies should be referred for specialist care.

### 7.5.1 Tiotropium bromide

	>12 years	5-12 years	<5 years
A review of RCTs in adults taking tiotropium bromide, a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in addition to ICS plus LABA compared with ICS plus LABA, reported fewer asthma exacerbations (although results were inconclusive), improved lung function and some benefits relating to asthma control in those taking tiotropium, but no improvement in quality of life. Evidence relating to serious adverse effects was inconclusive but fewer non-serious adverse events were reported in those taking tiotropium. In two of the three trials included in the review patients were taking high-dose ICS. <sup>481</sup> The addition of tiotropium to high-dose ICS plus LABA may confer some additional benefit although results are currently inconclusive. Further research is needed to confirm possible benefits or harms of tiotropium in combination with different doses of ICS/LABA. <sup>481</sup>	1++		
There is insufficient evidence to suggest that addition of tiotropium to ICS in patients inadequately controlled on ICS alone has any benefit over addition of LABA to ICS. <sup>482</sup> The addition of LABA to ICS remains the first choice for add-on treatment in adults. In adults with asthma who do not respond to ICS plus LABA, the addition of tiotropium to ICS is a possible, although 'off-label' alternative. <sup>483, 484</sup>	1++ 1+		
A review comparing the addition of tiotropium to ICS with increased dose of ICS in adults found only one study suitable for inclusion and insufficient evidence to determine if adding tiotropium to ICS ('off-label' use) is safer or more effective than increasing the dose of ICS. <sup>485</sup>	1+		

### 7.5.2 Other approaches

	>12 years	5-12 years	<5 years
Theophyllines may improve lung function and symptoms, but are associated with an increase in adverse events. <sup>463</sup>	1+	1-	
Addition of short-acting anticholinergics is generally of no value. <sup>464, 486</sup> Addition of nedocromil to ICS is of marginal benefit. <sup>457, 465</sup>	1+		

- ✓ If control remains inadequate after stopping a LABA and increasing the dose of inhaled corticosteroid, consider sequential trials of add-on therapy, ie leukotriene receptor antagonists or theophyllines.

The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to ICS alone (see sections 7.3 and 7.4).

<b>D</b>	<b>D</b>	<b>If asthma control remains inadequate on medium-dose (adults) or low-dose (children) of inhaled corticosteroid plus a long-acting <math>\beta_2</math> agonist or a leukotriene receptor antagonist, the following interventions can be considered:</b>
		<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>increase the inhaled corticosteroids to high dose (adults)/ medium dose (children 5–12 years)* or</b></li><li>• <b>add a leukotriene receptor antagonist (if not already trialed) or</b></li><li>• <b>add tiotropium (adults) or</b></li><li>• <b>add a theophylline.</b></li></ul>

\*at high doses of inhaled corticosteroid via a pMDI, a spacer should be used.

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines.

- ✓ If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose).
- ✓ Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher doses ICS (greater than 800 micrograms/day) before moving to use of oral steroids.

### 7.5.3 Continuous or frequent use of oral steroids

The aim of treatment is to control asthma using the lowest possible doses of medication.

Some patients with very severe asthma not controlled with high-dose ICS, and who have also been tried on or are still taking LABA, LTRA, tiotropium (adults only) or theophyllines, may require regular long-term steroid tablets. These patients should already be under the care of a specialist asthma service.

- ✓ For the small number of patients not controlled on high-dose therapies, use daily steroid tablets in the lowest dose providing adequate control.
- ✓ Patients requiring frequent or continuous use of oral corticosteroids should be under the care of a specialist asthma service.



#### 7.5.4 Monoclonal antibody

##### *Anti-IgE monoclonal antibody*

Omalizumab given by subcutaneous injection can reduce the steroid burden for the patient without increasing the risk of adverse events.<sup>489-491</sup> Three systematic reviews reported reductions in asthma exacerbations in patients with moderate or severe allergic asthma receiving omalizumab compared with placebo in addition to oral corticosteroids or ICS.<sup>489-491</sup> These studies all reported that more patients on omalizumab compared with placebo withdrew steroids.

>12 years	5-12 years	<5 years
1++ 2++	1++ 2++	

Omalizumab is given as a subcutaneous injection every two or four weeks depending on the patient's IgE level and weight. Local skin reactions may occur. Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue have been reported after administration of omalizumab occurring as early as the first dose, and as late as one year. Due to concerns about anaphylaxis, the first three doses of omalizumab should only be administered to patients in a healthcare setting under direct medical supervision.

Guidance on when to consider treatment can be found in NICE technology appraisal guidance TA278.<sup>489</sup>

##### *Anti-IL-5 monoclonal antibody*

A systematic review of anti-interleukin-5 (IL-5) monoclonal antibody therapies including trials of mepolizumab (four trials; two intravenous, one subcutaneous, one mixed), reslizumab (four trials intravenous) and benralizumab (five trials subcutaneous), and 6,000 patients aged 12 years and over, most of whom had severe eosinophilic asthma, reported reduced asthma exacerbation rates and emergency department/unscheduled care visits with mepolizumab and benralizumab, and reduced asthma exacerbation rates with reslizumab compared with placebo. No serious excess adverse events were reported although significantly more patients receiving benralizumab than placebo discontinued treatment due to adverse events and this requires further investigation.<sup>492</sup> The review did not look at the potential steroid-sparing effect of anti-IL5 therapies. Use of intravenous mepolizumab is not currently licensed.

>12 years	5-12 years	<5 years
1++		

An RCT of 135 patients with severe eosinophilic asthma receiving 100 mg of mepolizumab subcutaneously or placebo every four weeks, reported a significant glucocorticoid-sparing effect with mepolizumab (28% v 11%, respectively), improved secondary outcomes including fewer exacerbations and improved ACQ-5 scores, and a similar safety profile.<sup>493</sup>

1++		
-----	--	--

No studies were found that directly compared omalizumab with mepolizumab. A systematic review and meta-analysis, however, concluded that mepolizumab was of equivalent benefit compared to omalizumab in patients eligible for both treatments.<sup>494</sup> A network meta-analysis comparing omalizumab with mepolizumab showed similar adverse event rates for omalizumab and intravenous mepolizumab (not a licensed route of administration) and a reduction in adverse events compared with placebo and/or baseline therapy (mean annualised asthma exacerbation rate 1.22 v 2.29 omalizumab; 1.28 v 2.56 mepolizumab).<sup>495</sup>

>12 years	5-12 years	<5 years
1+		

Head-to-head trials comparing omalizumab with mepolizumab and other IL-5 therapies and of different IL-5 therapies are needed to confirm the relative clinical and cost effectiveness of each approach.

Guidance on use of mepolizumab, reslizumab and benralizumab differs in England/ Wales and Scotland and the relevant NICE or SMC advice should, therefore, be checked prior to considering these treatment approaches.

B	B		<b>omalizumab given by subcutaneous injection may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.</b>
A			<b>Mepolizumab (subcutaneous), reslizumab (intravenous) and benralizumab (subcutaneous) may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.</b>
✓			<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients being considered for monoclonal antibody treatment should be assessed to confirm the diagnosis of asthma, that uncontrolled asthma is the cause of their ongoing symptoms, and that they are adherent with current treatment.</li> <li>An asthma specialist with expertise in monoclonal antibody treatment should assess patients prior to undergoing treatment, and treatment should take place in a specialist centre with the appropriate resources and training, including access to an intensive care unit.</li> <li>Patients undergoing monoclonal antibody treatment should have their details entered onto the UK Severe Asthma Registry.</li> </ul>

Referenzen:

454. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326(7390):621.
457. Edwards AM, Stevens MT. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1993;6(1):35-41.
464. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11c: add-on drugs for inhaled steroids- anticholinergics. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.11c.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
465. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11a: add on drugs for inhaled steroids -chromones. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.11a.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
472. Chauhan Bhupendrasinh F, Ducharme Francine M. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(1).
475. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.22: combined therapy of inhaled steroids and long acting B2 agonists. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.22.html>: [Accessed. 10 Jul 2014].
478. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: children with poor asthma control on ICS - is addition of leukotriene receptor antagonists helpful? 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.8c.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
479. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(5):453-62.
480. Cao Y, Wang J, Bunjhoo H, Xie M, Xu Y, Fang H. Comparison of leukotriene receptor antagonists in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis (Provisional abstract). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2012(2):130-8.
481. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(1):CD011721.

482. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Longacting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of longacting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015(6):CD011438.
483. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015(8):CD011397.
484. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;128(2):315-22.
485. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Longacting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015(7):CD011437.
486. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2004
489. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(52):1-342.
490. Normansell R, Walker S, Milan Stephen J, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014: Issue 1.
491. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest 2011;139(1):28-35.
492. Farne Hugo A, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan Stephen J. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017: Issue 9.
493. 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.
494. Bermejo I, Stevenson M, Cooper K, Harnan S, Hamilton J, Clowes M, et al. Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics 2018;36(2):131-44.
495. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network metaanalysis. J Asthma 2018;55(1):89-100.

---

## **Holguin F et al., 2020 [21].**

Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: 23 clinicians and researchers with experience in severe asthma and two severe asthma patient representatives; 3 methodologists;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Evidence profiles and Evidence to Decision tables (supplementary material) developed with the GRADEpro Guideline Development Tool
- iterative consensus process conducted face-to-face and also via teleconference and e-mail, and finally a vote by all members of the Task Force who had no relevant conflicts
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials, beginning in 2008 and ending with a final update on September 27, 2018

#### LoE

Evidence was appraised using the GRADE

#### GoR

- A strong recommendation was made for or against an intervention when the panel was certain that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). A strong recommendation is one that most well-informed patients would follow.
- A conditional recommendation was made for or against an intervention when the panel was uncertain that the desirable consequences of the intervention outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). Reasons for uncertainty included low or very low quality of evidence, the desirable and undesirable consequences being finely balanced, the population in reviewed studies not uniformly meeting ERS/ATS severe asthma criteria, or the underlying values and preferences playing an important role. A conditional recommendation indicates that well-informed patients may make different choices regarding whether to have or not have the intervention.
- keine Angabe des GoR.

#### Sonstige methodische Hinweise

/

#### **Empfehlungen**

Severe asthma was defined as:

When a diagnosis of asthma is confirmed and comorbidities addressed, severe asthma is defined as “asthma that requires treatment with high dose inhaled corticosteroids [...] plus a second controller (and/or systemic corticosteroids) to prevent it from becoming ‘uncontrolled’ or which remains ‘uncontrolled’ despite this therapy”.



TABLE 2 European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) Severe Asthma Task Force recommendations for the management of severe asthma

Question	Recommendation	Strength	Quality of evidence
1	We suggest an anti-IL-5 strategy as add-on therapy for adult patients with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype and for those with severe corticosteroid-dependent asthma	Conditional	Low
2	We suggest that a blood eosinophil cut-point $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ can be used to guide anti-IL-5 initiation in adult patients with severe asthma and a history of prior asthma exacerbations	Conditional	Low
3	We suggest using a blood eosinophil cut-off $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
	We suggest using a $F_{\text{ENO}}$ cut-off $\geq 19.5$ ppb to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
4	For children, adolescents and adults with severe asthma uncontrolled despite GINA step 4–5 or NAEPP step 5 therapies, we recommend the addition of tiotropium	Strong	Moderate
5	We suggest a trial of macrolide treatment to reduce asthma exacerbations in adult asthma subjects on GINA/NAEPP step 5 therapy that remain persistently symptomatic or uncontrolled	Conditional	Low
	We suggest against the use of chronic macrolide treatment in children and adolescents with severe uncontrolled asthma	Conditional	Low
6	We suggest dupilumab as add-on therapy for adult patients with severe eosinophilic asthma and for those with severe corticosteroid-dependent asthma regardless of eosinophil levels	Conditional	Low

IL: interleukin; R: receptor;  $F_{\text{ENO}}$ : exhaled nitric oxide fraction; GINA: Global Initiative for Asthma; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program.

### Begründungen zu den Empfehlungen:

#### Recommendation 1:

An anti-IL-5 strategy reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma. Mepolizumab and benralizumab are effective in reducing OCS dose in corticosteroid-dependent asthma. The effects on asthma control, quality of life and FEV1 are modest for all drugs and did not meet the MCID threshold.

#### Recommendation 2:

Although the data suggest that subjects with higher levels of blood eosinophil counts benefit more from anti-IL-5 strategies, the evidence we reviewed does not show that a specific level of blood eosinophils  $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$  for mepolizumab,  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$  for benralizumab and  $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$  for reslizumab is an absolute response threshold, as clinical benefit can still be observed in some patients below these values. Based on currently available evidence (which is very limited), sputum eosinophils may not add to the prediction of response greater than blood eosinophil level.

#### Recommendation 3:

Blood eosinophil counts and FENO levels may be useful in choosing patients most likely to achieve a more positive effect on exacerbations and lung function when treated with omalizumab compared with placebo. There were no differences in adverse effects based on the high and low biomarker subgroups, suggesting that the high blood eosinophil and high FENO patients achieve clinical benefit without additional adverse effects, whereas low biomarker patients are at risk of adverse effects while potentially having less clinical benefit.

Other excluded studies also make important observations regarding the use of blood eosinophils to select patients most likely to respond to omalizumab. Of particular note is the study by CASALE et al. [35], who reported an analysis that pooled the results of two



randomised controlled trials. The studies by BUSSE et al. [36] and SOLER et al. [37] were both phase 3, double-blind placebo-controlled trials, comprising a total of 1071 participants comparing omalizumab with placebo in participants with moderate to severe asthma. The pooled analysis published in 2018 investigated the annualised exacerbation rates in the omalizumab group versus placebo according to the subgroups of blood eosinophils: high ( $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) and low ( $< 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) [35]. The results support the recommendations of the Task Force. There was a more pronounced reduction in exacerbations rates in the omalizumab versus placebo group for the high biomarker subgroup, i.e. for those with an eosinophil count  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$  there was a 67% reduction in exacerbations compared with a 45% reduction in the  $< 300 \mu\text{L}^{-1}$  group.

In contrast to the previous studies, one publication found that omalizumab's effectiveness did not vary across biomarker levels. This retrospective study of 872 patients with severe allergic asthma showed that omalizumab reduced exacerbations by 58.4% (95% CI 52.7–63.4%) in the high biomarker (eosinophil count  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) group versus 58.1% (95% CI 52.7–63.4%) in the low biomarker group (eosinophil count  $< 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) [38].

#### Recommendation 4:

The addition of tiotropium improves FEV1 and provides beneficial effects on symptom control in children, adolescents and adults with severe asthma not controlled with GINA step 4–5 and NAEPP step 5 combination therapies. There were too few severe exacerbations requiring OCS to draw definitive conclusions as to benefit. Based on the estimated beneficial effects observed for tiotropium, the Task Force judged that these benefits outweigh the adverse effects, burdens and costs associated with this treatment for the management of severe asthma.

In the combined age groups, tiotropium was effective in preventing the composite outcome for asthma worsening inclusive of symptom control and exacerbations. However, the effect of treatment was not significant in adolescents and children, likely due to the smaller sample sizes and shorter study duration of these trials. There is insufficient evidence for the beneficial effects of tiotropium on severe exacerbations in children and adolescents with severe asthma, which should be investigated in longer-term trial cohorts of sufficient size. There are additional LAMAs (umeclidinium and glycopyrronium) currently available which could be alternative long-term bronchodilator therapies for severe asthma. Treatments with umeclidinium and glycopyrronium have beneficial effects on lung function and symptom control in individuals with mild to moderate, persistent asthma [43–45], but have not been evaluated as an adjunct therapy for severe asthma.

Future studies should also focus on the identification of severe asthma subgroups preferentially responsive to LAMAs that might benefit from the step-wise addition of muscarinic antagonists compared with alternative step-up options such as LABAs or increased ICS dosing. Subgroup analyses of trial cohorts with mild to moderate persistent asthma subjects have suggested that subgroups with fixed or baseline airflow obstruction might preferentially respond to LAMAs [45, 46]. Three randomised controlled trials only included subjects with FEV1  $< 80\%$  predicted. KERSTJENS et al. [47] showed beneficial effects in both those with screening FEV1  $< 60\%$  or 60–80% predicted. Two trials in children and adolescents enrolled asthma patients with FEV1 60–90% predicted [42, 48]. Hence, it is not clear whether

individuals, particularly adults, with severe asthma and higher lung function on combination therapy with high-dose ICS and a LABA will benefit from the addition of a LAMA.

A responder analysis of a severe asthma trial cohort showed equally beneficial effects when comparing subgroups based on baseline lung function, age, sex, ethnicity, body mass index and racial groups. Differential inter-racial effects are difficult to ascertain since minority racial groups (African-Americans and Asians) and Hispanic ethnic groups represented the vast minority of subjects in these trials [47]. Future trials in increasingly ethnically diverse severe asthma cohorts should provide insight into the beneficial effects of LAMAs in these groups, which experience a substantial proportion of asthma-related morbidity. Studies to evaluate responder subgroups based on genetic variation (pharmacogenetic studies) should also be performed using DNA samples from prior and future clinical trials.

#### Recommendation 5:

Relative to placebo, chronic macrolide therapy reduces the risk of having an asthma exacerbation. However, there is no conclusive evidence that treatment shows any effect in reducing severe exacerbations or hospitalisations. The effects of macrolides on asthma have been limited to participants with uncontrolled or persistently symptomatic disease that may or may not be exacerbation prone; therefore, it is unknown whether this therapy will improve outcomes among those meeting ERS/ATS criteria for severe asthma. The emergence of antimicrobial resistance associated with prolonged antibiotic use such as macrolide therapy is a critical public health issue. Potential benefits in severe asthma need to be carefully considered against this background risk from both the perspective of an individual patient and the wider community.

#### Recommendation 6:

Dupilumab add-on therapy substantially decreases exacerbations in moderate to severe uncontrolled asthma [58–60]. It is effective in reducing OCS dose in patients with severe OCS-dependent asthma. Dupilumab therapy is also associated with improvements in lung function, asthma control and quality of life. More robust improvements were observed in patients with higher eosinophil levels.

#### Referenzen:

35 Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73: 490–497.

36 Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184–190.

37 Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–261.

38 Humbert M, Taille C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702523.

42 Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601100.

- 43 Kerwin E, Wachtel A, Sher L, et al. Efficacy, safety, and dose response of glycopyrronium administered by metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in subjects with intermittent or mild-to-moderate persistent asthma: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2018; 139: 39–47.
- 44 Lee LA, Briggs A, Edwards LD, et al. A randomized, three-period crossover study of umeclidinium as monotherapy in adult patients with asthma. *Respir Med* 2015; 109: 63–73.
- 45 Lee LA, Yang S, Kerwin E, et al. The effect of fluticasone furoate/umeclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir Med* 2015; 109: 54–62.
- 46 Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1068–1074.
- 47 Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med* 2016; 117: 198–206.
- 48 Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1277–1287.
- 58 Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomized double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.
- 59 Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–2496.
- 60 Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–2485.



#### 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)  
am 18.03.2021**

#	Suchfrage
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.03.2021**

#	Suchfrage
1	„asthma/therapy“[mh]
2	asthma*[ti]
3	(#2) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR

#	Suchfrage
	(clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	(#5) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.03.2021

#	Suchfrage
1	asthma[majr]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. a systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1023-1042.
2. **Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1043-1057.
3. **Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al.** Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1058-1068.
4. **Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al.** Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018;52(5):1801393.
5. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Langfassung, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
6. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Leitlinienreport, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-llr.pdf>.
7. **Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al.** Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):190-200.
8. **Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M.** Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):122-130.
9. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd010834. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab, vom 17. Dezember 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2418/2015-12-17\\_AM-RL-IV\\_TH\\_Omalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2418/2015-12-17_AM-RL-IV_TH_Omalizumab_BAnz.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

- Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma); vom 04.02.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4694/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium-Mometason\\_D-571\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4694/2021-02-04_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium-Mometason_D-571_BAnz.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020, in Kraft getreten am 01. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL\\_2020-11-20\\_iK-2021-02-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).
  13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am: 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
  14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Benralizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Benralizumab\\_D-341.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf).
  15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 - Reslizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Reslizumab\\_D-271.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06_Geltende-Fassung_Reslizumab_D-271.pdf).
  16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20\\_Geltende-Fassung\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-482.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20_Geltende-Fassung_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf).
  17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 - Mepolizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_D-211.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf).
  18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $<$

- 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_nAWG\\_D-390.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22_Geltende-Fassung_Mepolizumab_nAWG_D-390.pdf).
19. **Global Initiative for Asthma (GINA)**. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update) [online]. Fontana (USA): GINA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
  20. **Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al.** Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* 2018;5(1):1536097.
  21. **Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.** Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55(1):1900588.
  22. **Meng JF, Li H, Luo MJ, Li HB.** Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(33):e16637.
  23. **Murphy KR, Chipps BE.** Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(3):267-276.e263.
  24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Chronic asthma: management [online]. 03.2021. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 23.03.2021]. (NICE guideline; Band 80). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guidelines-november-2017-7079863933?tab=evidence>.
  25. **Ramonell RP, Iftikhar IH.** Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 therapy on asthma exacerbations: a network meta-analysis. *Lung* 2020;198(1):95-103.
  26. **Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L.** Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021.
  27. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [online]. 07.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 23.03.2021]. (SIGN publication; Band 158). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>.
  28. **Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al.** Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319(14):1473-1484.
  29. **Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, et al.** Intermittent inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists for asthma [online]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 194). URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-194-final-corticosteroids-asthma.pdf>.
  30. **Yan K, Balijepalli C, Sharma R, Barakat S, Sun SX, Falcao S, et al.** Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: an indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11(17):1491-1505.

## Anhang

### Studiencharakteristika in Rogliani et al. 2021 [26]

Study and year and reference	Trial number identifier	Study characteristics	Study duration (months)	Number of analyzed patients	Triple FDC therapy (doses and regimen of administration)	Comparator (doses and regimen of administration)	Inhaler device (brand)	Patients characteristics	Age (years)	Male (%)
Lee et al., 2020, CAPTAIN [27]	NCT02924688	Phase IIIA, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group	12.0	2436	FFV/VIUMEC (100/25/31.25 µg q.d.), FFV/VIUMEC (100/25/62.5 µg q.d.), FFV/VIUMEC (200/25/31.25 µg q.d.), FFV/VIUMEC (200/25/62.5 µg q.d.)	FFV/VIUMEC (100/25 µg q.d.), FFV/VIUMEC (200/25 µg q.d.)	FFV/VIUMEC: DPI (Ellipta) <sup>®</sup> ; FFVI: DPI (Ellipta) <sup>®</sup>	Inadequately controlled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> ≥30% and <85% predicted; airway reversibility at screening defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL after four inhalations of albuterol or salbutamol; ICS stable use >250 µg per day for 26 weeks prior to pre-screening)	53.2	38.0
Kerstjens et al., 2020, IRIDIUM [28]	NCT02571777	Phase III, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group	12.0	3092	MF/IND/IGLY (80/150/50 µg q.d.), MF/IND/IGLY (160/150/50 µg q.d.)	MF/IND (80/150 µg q.d.), MF/IND (160/150 µg q.d.), FP/SAL (500/50 µg b.i.d.)	MF/IND/IGLY: DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; MF/IND: DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; FP/SAL: DPI (Diskus) <sup>®</sup>	Symptomatic asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring medical care from a physician, ER visit, hospitalization, and systemic corticosteroid treatment in the year prior to screening; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL after inhalation of albuterol or salbutamol; use of ICS/LABA medium- or high-dose for ≥3 months and at stable dose for ≥1 month prior to screening)	52.2	38.0
Gessner et al., 2020, ARGON [29]	NCT03158311	Phase IIIB, multicentre, non-randomized, non-inferiority, partially-blinded, open-label, active-controlled, parallel-group	5.5	1426	MF/IND/IGLY (80/150/50 µg q.d.), MF/IND/IGLY (160/150/50 µg q.d.)	FP/SAL (500/50 µg b.i.d.) + TIQ (5 µg q.d.)	MF/IND/IGLY: DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; FP/SAL: DPI (Accuhaler) <sup>®</sup> ; TIQ: soft mist inhaler (Respimat) <sup>®</sup>	Symptomatic asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <85% predicted; ≥1 severe asthma exacerbation requiring medical care from a physician, ER visit or hospitalization and systemic corticosteroid treatment for at least 3 days in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL or historical evidence within the past 5 years of reversibility or positive bronchial provocation test; use of ICS/LABA stable medium- or high-dose prior to screening)	52.5	38.7
Virchow et al., 2019, TRIMARAN [30]	NCT02676076	Phase III, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group	12.0	1150	BDP/FOR/IGLY (200/12/20 µg b.i.d.)	BDP/FOR (200/12 µg b.i.d.)	BDP/FOR/IGLY: pMDI (NA); BDP/FOR: pMDI (NA)	Uncontrolled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring an ER visit or hospitalization or systemic corticosteroid treatment in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL at 10–15 min after inhalation of salbutamol 400 µg; use of ICS/LABA medium-dose for ≥1 month prior to study entry)	52.6	38.5



Virchow et al. 2019 TRIGGER [30]	NCT02676089	Phase III, multicentre, randomized, double-blind (BDP/FOR + TIO group was open- label), active- controlled, parallel- group	12.0	1431	BDP/FOR/GLY (400/12/20 µg b.i.d.)	BDP/FOR (400/12 µg b.i.d.) + TIO (5 µg q.d.)	BDP/FOR/IGL Y; pMDI (NA); BDP/FOR; pMDI (NA); TIO: soft mist inhaler (Respimat <sup>®</sup> )	Uncontrolled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring an ER visit or hospitalization or systemic corticosteroid treatment in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL at 10–15 min after inhalation of salbutamol 400 µg; use of ICS/LABA high-dose for ≥1 month prior to study entry)	52.9	38.7
--	-------------	---	------	------	--------------------------------------	--	---	---	------	------

ACQ: asthma control questionnaire; AQLQ: asthma quality of life questionnaire; BDP: beclomethasone dipropionate; b.i.d.: *bis in die*, twice-daily; DPI: dry powder inhaler; ER: emergency room;  
FDC: fixed-dose combination; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second; FF: fluticasone furoate; FOR: formoterol fumarate; GLY: glycopyrronium; ICS: inhaled  
corticosteroid; IND: indacaterol; LABA: long-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist; q.d.: *quaque die*, once daily; MF: mometasone furoate; NA: not available; pMDI: pressurized metered dose inhaler;  
RCT: randomized controlled trial; SAL: salmeterol; TIO: tiotropium bromide; UMEC: umecidinium bromide; VI: vilanterol.

Agache I et al., 2020 [1].

## Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma

**TABLE 3** Summary of findings for Benralizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with benralizumab
<b>Exacerbations</b> Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1373 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b</sup>	Incidence rate ratio 0.53 (0.39 to 0.72) <sup>c,d</sup>	1500 exacerbations per 1000 patients per year	705 fewer exacerbations per 1.000 patients per year (915 fewer to 420 fewer)
<b>Asthma Control</b> Assessed with ACQ-6 score between-group difference at the end of the study	1373 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b,e,f</sup>	–		mean difference – 0.26 (– 0.46 to – 0.07 fewer) <sup>g,h</sup>
<b>Quality of life</b> Assessed with Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older	1333 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 52 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b,k</sup>	–		mean difference + 0.23 (+ 0.11 to + 0.36) <sup>f</sup>
<b>Any drug-related adverse event (AE)</b> Assessed with number of events	478 (1 RCT) <sup>40</sup> 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3,b,i</sup>	Risk ratio 1.41 (0.87 to 2.27)	105 per 1.000	43 more per 1.000 (14 fewer to 133 more)
<b>Any serious adverse event (SAE) unrelated to asthma exacerbation</b> Assessed with number of events	148 (1 RCT) <sup>41</sup> 28 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>3,b,i</sup>	Risk ratio 0.56 (0.22 to 1.44)	147 per 1.000	65 fewer per 1.000 (114 fewer to 65 more)
<b>Decrease in OCS use</b> Assessed with reduction in daily OCS dose of ≥ 50%	148 (1 RCT) <sup>41</sup> 28 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,b</sup>	Risk ratio 1.76 (1.26 to 2.47)	373 per 1.000	284 more per 1.000 (97 more to 549 more)
<b>Lung function</b> Assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1370 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup> <sub>5,b,i</sub>	–		mean difference + 140 mL (+ 90 to + 190) <sup>f</sup>
<b>Rescue medication use</b> Assessed with puffs/day	0 studies	–	Not estimable		

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

### Explanations

- Statistically significant ( $I^2 = 65\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- All included studies were funded by industry, and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized studies were identified to contrast results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.<sup>70</sup>
- The pooled data were assessed at 28 wk<sup>41</sup> and at 48–52 wk.<sup>71</sup> Goldman 2017 included patients aged 12–17 y old.
- In the current systematic review, 2 studies reporting the effect on exacerbation leading to emergency room visits or hospitalizations were also included. The pooled risk ratio was 0.24 (95% CI 0.03–1.72; see full-text report).
- Statistically significant ( $I^2 = 61\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- The minimal important difference (MID) for ACQ-6 is 0.5 points.<sup>25</sup>
- In the current systematic review 3, studies reporting the effect on total asthma control score change were also included. The pooled mean difference was – 0.19 [95% CI – 0.31 to – 0.08], see full-text report.
- Quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome for asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>
- The panel agreed that minimal important difference for FEV1 is 0.20 L.
- Statistically significant ( $I^2 = 55\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- For AQLQ(5)+12 the MID is 0.5.<sup>27</sup>
- The effect may both be harmful or beneficial. Small sample size and number of events.



**TABLE 4** Summary of findings of Dupilumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with dupilumab
<b>Exacerbations</b> Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1712 [3 RCTs] <sup>42-44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,6</sup>	<b>Incidence rate ratio 0.44</b> (0.32 to 0.59)	1570 exacerbations per 1000 patients per year	<b>894 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (1086 fewer to 655 fewer) <sup>f</sup>
<b>Asthma control</b> assessed with: Asthma Control Questionnaire -5 Scale from: 1 to 5	507 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,8,9,h,g</sup>	–		mean difference –0.48 (–0.88 lower to –0.09)
<b>Quality of life</b> Assessed with asthma Quality of Life Questionnaire Scale from: 1 to 7	958 [2 RCTs] <sup>43,44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,9,a,h,h</sup>	–		mean difference + 0.42 (+0.25 to +0.59)
<b>Treatment-related adverse events (AE)</b> Assessed with number of events	264 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,a,b,m</sup>	<b>Risk ratio 1.00</b> (0.88 to 1.13)	794 per 1,000	<b>0 fewer per 1,000</b> (95 fewer to 103 more)
<b>Treatment-related serious adverse events (SAE)</b> Assessed with number of events	264 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>4,a,b,m</sup>	<b>Risk ratio 1.46</b> (0.60 to 3.54)	59 per 1,000	<b>27 more per 1,000</b> (24 fewer to 149 more)
<b>Decrease in OCS dose</b> Assessed with percentage of reduction compared to baseline	150 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,6</sup>	–		mean difference –29.4% (–43.23 to –15.57)
<b>Lung function</b> Assessed with FEV1 in mL	1030 [3 RCTs] <sup>42-44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>2,7,a,b,d,e,f</sup>	–		mean difference + 180 mL (+110 to +250)
<b>Fraction of exhaled nitric oxide</b> Assessed with mean % change (ppb) from baseline	150 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>4,9,12,a,b,i,j</sup>	–		mean difference –40.11% (–78.68 to –1.55)
<b>Rescue medication use</b> Assessed with puffs/day	143 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,7,a,b,k,l</sup>	–		mean difference –0.56 puff/day (–2.28 to +1.16)

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

**Explanations**

a. All included studies had a high risk of selective reporting bias.<sup>42-44</sup> However, the evidence quality was not downgraded because most of the outcomes of interest for our analysis were reported.

b. All included studies were funded by industry and the same company (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals), and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized trials were identified to contrast the results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.<sup>70</sup>

c. Two studies (Rabe 2018, Wenzel 2016) assessed exacerbations at 24 wk and Castro 2018 at 52 wk.

d. The quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>

e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and considered the effect as imprecise.

f. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and thus the effect was considered as imprecise.

g. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).<sup>37</sup>

h. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).<sup>37</sup>

**TABLE 4** (Continued)

- i. Downgraded because FeNO is not consistently considered a good surrogate of eosinophilic inflammation.<sup>73,74</sup>  
 j. From one visit to the next, a change greater than 20% for basal values over 50 ppb or more than 10 ppb for basal values lower than 50 ppb may indicate significant response.<sup>38</sup>  
 k. Downgraded because the effect may both be beneficial and harmful.  
 l. The MID for rescue medication use is a reduction by 0.81 puffs/d.<sup>25</sup>  
 m. The effect may both be harmful or beneficial. Small number of events.

**TABLE 5** Summary of findings of mepolizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with mepolizumab
<b>Exacerbations</b> Exacerbation rate ratio Assessed with the annualized rates of asthma exacerbations	1071 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,a,b,c</sup>	Incidence rate ratio <b>0.49</b> (0.38 to 0.66)	1700 exacerbations per 1000 patients per year	<b>870 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (592 fewer to 1079 fewer)
<b>Exacerbations leading to hospitalization</b> Assessed with the annualized rate of asthma exacerbations leading to hospitalization	(2 RCTs) <sup>45,47</sup> 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5</sup>	Incidence rate ratio <b>0.30</b> (0.13 to 0.71)	100 exacerbations per 1000 patients per year	<b>70 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (29 fewer to 87 fewer)
<b>Asthma control</b> Assessed with: ACQ-5 score between-group difference at the end of the study Scale from: 0 to 6 <sup>74</sup>	912 (3 RCTs) <sup>45,47</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,a,c,l</sup>	–		mean difference <b>–0.43</b> (–0.56 to –0.31)
<b>Quality of life</b> Assessed with St. George's Respiratory Questionnaire between-group difference at the end of the study	1045 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk <sup>10,k</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,a,c,l</sup>	–		mean difference <b>–7.14</b> (–9.07 to –5.21)
<b>Treatment-related adverse events (AE)</b> Assessed with number of events	1071 (3 RCTs) <sup>45-47</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,l</sup>	Risk ratio <b>1.35</b> (1.01 to 1.80)	796 per 1,000	<b>279 more per 1,000</b> (8 more to 637 more)
<b>Treatment-related serious adverse events (SAE)</b> Assessed with number of events	385 (1 RCT) <sup>47</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>4,5,c,m,n</sup>	Risk ratio <b>0.98</b> (0.06 to 15.63)	5 per 1,000	<b>0 fewer per 1,000</b> (–5 fewer to 77 more)
<b>Lung function</b> assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1043 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk <sup>6,a</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,7,a,c,f</sup>	–		mean difference <b>+ 110.9 mL</b> (+58.91 to +162.89)
<b>Lung function</b> assessed with AM peak expiratory flow (PEF)	936 (2 RCTs) <sup>77</sup> 24 wk <sup>6,a</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>4,5,c,h,j</sup>	–		mean difference <b>+ 22.46</b> (+13.98 to +30.94)
<b>Rescue medication use</b> assessed with puffs/day	(1 RCT) <sup>45</sup> 21 to 24 wks <sup>9</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,l</sup>	–		mean difference <b>–0.1 puff/d</b> (–0.35 to +0.15)

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

(Continues)

**TABLE 5** (Continued)

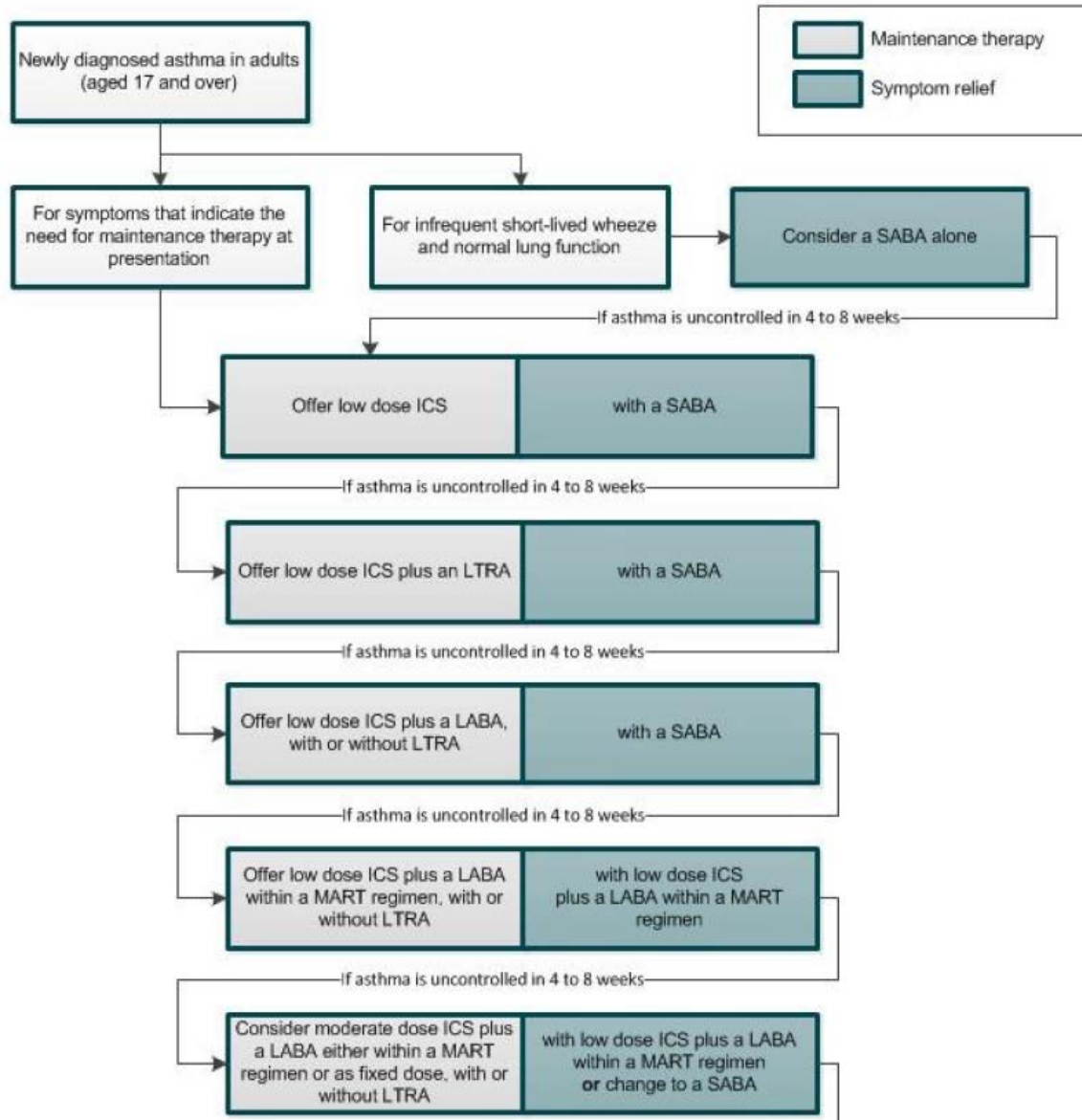
**Explanations**

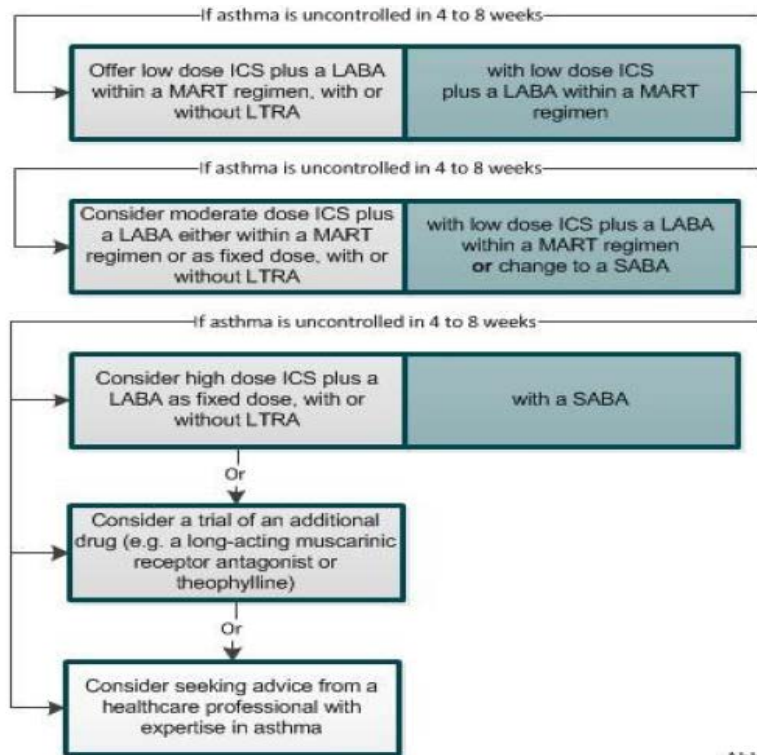
- a. Two of three studies had a high risk of attrition bias.<sup>45,47</sup> Modified intention-to-treat analysis was conducted (ie patients were analysed as treated, not as randomized).
- b. Probable unimportant heterogeneity
- c. Included studies were all funded by industry, and all showed positive results. We identified two industry-independent observational trials that showed similar effects with our meta-analysis.<sup>76,77</sup>
- d. Mean rates of exacerbation requiring hospitalization across studies were very low (ie from 0.02 to 0.10 exacerbations requiring hospitalization per person-year), both in the placebo and intervention arms
- e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L.
- f. Downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control of symptoms, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>
- g. The MID of PEF is 18.8 L/min.<sup>35</sup>
- h. Potential attrition bias because PEF baseline values reported in the primary publication<sup>47</sup> differed from values reported in post hoc analysis publication.<sup>77</sup>
- i. Downgraded because the lower CI boundary crosses the MID threshold
- j. 0.5 points is the minimal important difference for the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 score).<sup>37</sup>
- k. >-4.0 was considered the threshold for the MID for quality of life measured with the St. George's Respiratory Questionnaire.<sup>36</sup>
- l. The St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ is not a disease-specific questionnaire for asthma.
- m. Findings from only 1 RCT available. Downgraded due to publication bias
- n. Very few numbers of events per arm
- o. The minimal important difference for rescue medication use is -0.81 puffs/d.<sup>35</sup>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [24].

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

**Algorithm C: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over**





Abbreviations:  
 ICS, inhaled corticosteroid  
 LABA, long-acting beta agonist  
 LTRA, leukotriene receptor antagonist  
 MART, maintenance and reliever therapy  
 SABA, short-acting beta agonist

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-288**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 14.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma bzw. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Behandlungsstandard in dieser Situation ist nach Überprüfung von Adhärenz, Inhalationstechnik und ggf. Optimierung der bestehenden Therapie die Erweiterung der inhalativen Therapie durch eine dritte Substanzgruppe unter Beachtung von Kontraindikationen; meist fehlt ein langwirksamer Muscarin-Antagonist (LAMA), zugelassen für die angefragten Altersgruppen ist Tiotropiumbromid. Falls sich hierdurch keine relevante Besserung erreichen lässt, ist der Einsatz von Biologika zu prüfen. In Abhängigkeit vom Phänotyp des Asthmas stehen Anti-IgE-Antikörper, IL-5-Antagonisten sowie ein IL-4-Antagonist zur Verfügung. Der Therapieeffekt ist nach einem Zeitraum von vier Monaten zu überprüfen, die bestehende Dauertherapie sollte wegen des verzögerten Wirkbeginns der Substanzen überlappend weitergeführt und dann schrittweise reduziert werden (1;2).

In der Versorgungspraxis lässt sich einerseits immer noch eine zu hohe Rate der Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) beobachten, die bei gegebener Indikation häufig durch den Einsatz von Biologika vermeidbar ist oder reduziert werden kann; andererseits werden zunehmend Biologika schon auf Stufe 4 der Asthmathherapie (NVL), d. h. vor Ausschöpfung der inhalativen Therapie eingesetzt. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass > 80 % der Patienten mit schwerem Asthma in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren (3).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma (das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Bei schwerem Asthma mit dokumentiertem Versagen der optimierten inhalativen Therapie bestehen folgende zugelassene Optionen, die möglichst zielgerichtet entsprechend dem vorherrschenden Phänotyp eingesetzt werden sollten:

1. Bei eosinophilem Asthma mit nachgewiesener Bluteosinophilie: Ein Interleukin-5-Antagonist. Es stehen die beiden Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab\* sowie der Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab\* zur Verfügung. Es besteht eine Assoziation zwischen Höhe der Bluteosinophilie, der Exazerbationsfrequenz und der Effektivität dieser Therapie. [\*Zulassung nur für Erwachsene]
2. Bei nachgewiesener, anamnestic relevanter Allergie gegen perenniale, inhalative Allergene: Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab). Zulassung und Dosierung dieser Substanz sind an die Höhe der Gesamt-IgE-Spiegel im Blut gebunden.
3. Der Interleukin-4-Rezeptor-Antikörper Dupilumab ist bei schwerem Asthma vom „Th2-Phänotyp“ zugelassen. Ein spezifischer Biomarker für die Wahl dieser Substanz existiert bislang nicht, Kriterien für den Einsatz überschneiden sich weitgehend mit den unter 1. und 2. genannten Substanzen.



**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de));  
Stand: 14.09.2021

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma bzw. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

**Begründung/Kommentar:**

Die Ausschöpfung von Dosierungen und Kombinationen der inhalativen Asthmatherapie vor Einsatz der Biologika ist wegen der langjährigen Erfahrung im Umgang mit dieser Therapie empfehlenswert, die höhere Effektivität einer inhalativen Dreierkombination aus ICS/langwirksamen  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten (LABA)/LAMA wurde in Phase-III-Studien belegt (4;5). Zu berücksichtigen ist, dass hochdosierte ICS einem Prednison-Äquivalent von 2–5 mg/d p.o. entsprechen können (6). Mittlerweile sind mehrere Dreierkombinationen für die Asthmatherapie bei Erwachsenen zugelassen; bei ihrem Einsatz ist darauf zu achten, dass die enthaltene ICS-Dosis ausreichend hoch ist (1). Systemische Glukokortikoide (OCS) in der Dauertherapie sollten wegen der damit verbundenen schweren Nebenwirkungen (anders als bei akuten Exacerbationen) nur noch in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Es besteht ein dringender Bedarf an *Head-to-head*-Studien zwischen den Biologika, da sich die Kriterien für ihren Einsatz weitgehend überlappen: So weisen Patienten mit allergischem Asthma und erhöhtem IgE häufig auch eine Bluteosinophilie auf; das gilt ebenfalls für die Therapie mit IL-5- vs. IL-4-Antagonisten. Häufig fällt die Entscheidung nach „sekundären“ Kriterien wie Applikationsweg, Dosisintervall und lokaler Verträglichkeit der Substanzen.

**Literatur:**

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (letzter Zugriff: 28. Mai 2021). Updated 2021.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Konsultationsfassung: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>; <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-konsultation.pdf> (letzter Zugriff: 28. Mai 2021). AWMF-Register Nr. nvl-002, 4. Auflage, Langfassung 2020.
3. Brown T, Jones T, Gove K et al.: Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801444.
4. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P et al.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737-1749.
5. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al.: Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69-84.
6. Majers I, Kearns N, Harper J et al.: Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020; 55.: 1901147.