

**Zusammenfassende Dokumentation  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage IV**

**Therapiehinweis zu Omalizumab**

Vom 11. November 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>2</b>
1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Beschluss	5
5.	Anhang	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>45</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	48
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	90
3.	Auswertung der Stellungnahmen	91

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

### **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

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

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 9. Februar 2010 wurde aufgrund einer Indikationserweiterung des Präparates Xolair® (Wirkstoff: Omalizumab) (Anwendung für Kinder zwischen 6 bis 12 Jahren) die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 6. Juli 2010 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in der Sitzung am 6. Juli 2010 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 12. Oktober 2010 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach § 17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Omalizumab aus.

## 2.1. Würdigung der Stellungnahmen

Nach Auswertung der Stellungnahmen ergaben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Wirksamkeit	
<p>S. 11, erster Absatz:</p> <p>In der öffentlichen Sitzung der Fachberater der Behörde wird kritisiert, dass in die Studie nicht nur Kinder mit therapieresistentem Asthma aufgenommen wurden. Es gibt auch zurzeit keine Studien zum Absetzen von Omalizumab. Unter klinischen Aspekten wurde berechnet, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte. Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen.</p>	<p>S. 11, erster Absatz:</p> <p><del>In der öffentlichen Sitzung der Fachberater der Behörde wird kritisiert, dass in die Studie nicht nur Kinder mit therapieresistentem Asthma aufgenommen wurden. Es gibt auch zurzeit keine Studien zum Absetzen von Omalizumab.</del></p> <p>Unter klinischen Aspekten <b>ergibt sich aus den Daten bei der FDA</b>, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte.</p> <p><del>Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen</del></p>

## 2.2. Sonstige Änderungen

Es erfolgten zur Verbesserung des Verständnisses folgende redaktionelle Änderungen:

- S. 4 des Beschlusses; Spiegelstrich 5 und 6 werden zusammengefasst
- S. 5 vorletzter Absatz:

~~Streichung: Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen.~~

Ersetzt durch: „Der generelle Nutzen des Arzneimittels muss deswegen hinterfragt werden.“ am Absatzende

- S. 11 dritter Absatz:  
Streichung: Nutzen  
Ersetzt durch: „Benefit“

### 3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Februar 2010	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Juli 2010	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens Einleitung des Stellungnahmeverfahrens durch den UA
Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Oktober 2010	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums	11. November 2010	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 11. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### **4. Beschluss**

**Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)  
in Anlage IV:**

**Therapiehinweis zu Omalizumab**

Vom 11. November 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 11. November 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz S. 529), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

## Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

### Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

##### 1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

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

##### 2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

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

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

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  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  $\mu\text{g}$  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 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

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

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.

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

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



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

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

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

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

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

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

 <b>Kosten</b>
---

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

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

Damit entstehen je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 6.200 € und 50.200 €.

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

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 30 – 100 I.E./ml	> 20 - 90 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 90 - 150 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 100 – 200 I.E./ml	> 20 - 40 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 40 - 90 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 200 - 300 I.E./ml	> 20 - 30 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 30 - 60 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 20 - 40 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 20 - 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 20 - 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 20 - 25 kg	964,53 €	12.538,86 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

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

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 100 - 200 I.E./ml	> 90 – 150 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 200 - 300 I.E./ml	> 60 – 125 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 125 – 150 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 40 – 90 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 90 – 125 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	>125 – 150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 30 – 70 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 70 – 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 90 – 150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 30 – 60 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 60 – 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 90 – 125 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 – 50 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 50 – 80 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 80 – 90 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 700 - 800 I.E./ml	> 20 – 40 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 40 – 70 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 70 – 90 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 800 - 900 I.E./ml	> 20 – 40 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 40 – 60 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 60 – 80 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 900 - 1000 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 50 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 50 – 70 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 50 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 50 – 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 40 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40 – 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	> 20 – 25 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 25 – 40 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40 – 50 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	> 20 – 25 kg	964,53 €	25.077,73 €

	> 25 – 30 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 30 – 50 kg	1.929,06 €	50.155,46 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

## ☒ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

## ☒ Wirksamkeit

### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

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

oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

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

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

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

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

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

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

### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

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

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticason  $\geq 200 \mu\text{g}/\text{d}$  einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroids (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95 % CI 0,53 - 0,90;  $p = 0,007$ . Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter ( $\text{FEV}_1$ ) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration (FDA) kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene. Unter klinischen Aspekten ergibt sich aus den Daten bei der FDA, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte.

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

Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln  $< 200$  I.E./ml kein „Benefit“ nachgewiesen werden.

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

## ⊗ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

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



In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

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

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

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

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

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

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

Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich.

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

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

- II. In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Omalizumab in der Fassung vom 16. April 2008 (Inkrafttreten) - BAnz. S. 1 341 - aufgehoben.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 11. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

17/01/2011 10:30 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter Schmitz  
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Berlin, 17. Januar 2011

AZ 213 - 21432 - 1

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 11.11.2010**  
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

1. **in § 8 und in Anlage III:**  
**Alkoholhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung**
2. **Anlage VI – Off-Label-Use:**  
**5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms und 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel bei kolorektalen Karzinomen - Monotherapie**
3. **in Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu Omalizumab**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 11.11.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

## 5.2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 29 (S. 723) vom 22.02.2011

### Bundesministerium für Gesundheit

[1926 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:  
Therapiehinweis zu Omalizumab  
Vom 11. November 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 11. November 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 529), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)

#### Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)
  - mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
  - die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
  - sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV1 < 80\%$ ) haben
  - als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
  - trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
  - Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.
2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)
  - mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
  - die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
  - als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
  - trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
  - Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

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

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungswise

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ( $FEV1 < 80\%$ ),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  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  $> 1000 \mu\text{g}$  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  $> 400 \mu\text{g}$  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 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

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

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.

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

Sollte eine Dosisreduktion des inhalativen Kortikosteroids auf eine mittlere bis niedrige Dosis möglich sein, ohne dass Exazer-

bationen auftreten, ist die Therapiestrategie zu überdenken, spätestens jedoch alle 12 Monate.

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

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

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

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

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

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

**Kosten**

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

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

Damit entstehen je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 6.200 € und 50.200 €.

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

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 30–100 I.E./ml	> 20– 90 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 90–150 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 100–200 I.E./ml	> 20– 40 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 40– 90 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 200–300 I.E./ml	> 20– 30 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 30– 60 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 300–400 I.E./ml	> 20– 40 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 400–500 I.E./ml	> 20– 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 500–600 I.E./ml	> 20– 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 600–700 I.E./ml	> 20– 25 kg	964,53 €	12.538,86 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

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

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 100– 200 I.E./ml	> 90–150 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 60–125 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 200– 300 I.E./ml	> 125–150 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40– 90 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 300– 400 I.E./ml	> 90–125 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 125–150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 400– 500 I.E./ml	> 30– 70 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 70– 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
> 500– 600 I.E./ml	> 90–150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
	> 30– 60 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 600– 700 I.E./ml	> 60– 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 90–125 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 700– 800 I.E./ml	> 25– 50 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 50– 80 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
> 800– 900 I.E./ml	> 80– 90 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
	> 20– 40 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 900–1000 I.E./ml	> 40– 60 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 60– 80 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1000–1100 I.E./ml	> 20– 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30– 50 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
> 1100–1200 I.E./ml	> 50– 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
	> 20– 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 1200–1300 I.E./ml	> 30– 40 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40– 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1300–1500 I.E./ml	> 20– 25 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 25– 30 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 30– 50 kg	1.929,06 €	50.155,46 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

**Wirkungen**

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen Komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

**Wirksamkeit**

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (> 1000 Mikrogramm Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten oder wurden wegen

einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Zusätzliche Therapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

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

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

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

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

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

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

#### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

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

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticason  $\geq 200$  µg/d einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroids (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortison dosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und/oder syste-

mische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95 % CI 0,53–0,90;  $p = 0,007$ . Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV<sub>1</sub>) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration (FDA) kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene. Unter klinischen Aspekten ergibt sich aus den Daten bei der FDA, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte.

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

Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln  $< 200$  I.E./ml kein „Benefit“ nachgewiesen werden.

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

#### Risiken – ggf. Vorichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

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

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

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

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

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

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

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

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

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

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

## II.

In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Omalizumab in der Fassung vom 16. April 2008 (Inkrafttreten) – BAnz. S. 1341 – aufgehoben.

## III.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 11. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## B. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008] wird aufgrund einer Erweiterung der Indikation für das Präparat Xolair® (Anwendung für Kinder zwischen 6 bis 12 Jahren) aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Es wird zudem eine Umstellung der Gliederung (Abfolge der Punkte: Zugelassene Anwendungsgebiete, Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise etc.) an die aktuelle Vorgehensweise bei der Erstellung von Therapiehinweisen vorgenommen.

### 1. Bewertungsgrundlagen

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche für folgende Patientengruppen durchgeführt:

- zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren
- zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Kindern zwischen 6 bis 12 Jahren

Datenbanken: CCTR, EMBASE, MEDLINE

Datum: 16.02.2010; 01.03.2010

Strategie:

Studien zu Omalizumab / Kinder (16.02.2010)

Schritt	
1	child.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
2	children.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
3	Asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
4	anti-IgE antibody.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
5	xolair.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
6	omalizumab.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
7	1 or 2
8	4 or 5 or 6
9	3 and 7
10	6 and 9
11	(trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
12	10 and 11
13	remove duplicates from 12



## Studien zu Omalizumab Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (01.03.2010)

Schritt	
1	Asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
2	anti-IgE antibody.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
3	xolair.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
4	omalizumab.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
5	child.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
6	children.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
7	2 or 3 or 4
8	1 and 7
9	5 or 6
10	8 not 9
11	clinical trial.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
12	10 and 11
13	review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
14	12 not 13
15	limit 14 to yr="2007 -Current"
16	remove duplicates from 15

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den a priori festgelegten und im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

### Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Omalizumab / Kinder

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>Indikation</b>	Asthma bronchiale, mittelschwer und höher Alter 6 bis 12 Jahre	Andere Erkrankungen als Asthma bronchiale, auch andere allergische Erkrankungen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ mit aktiver Kontrollgruppe</li> <li>➤ ersatzweise Placebo-kontrolliert</li> </ul>	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studie, offene Studien (open-label) Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen

		und Studien
<b>Interventionsgruppe</b>	Omalizumab in der zugelassenen Formulierung und Dosierung	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Formulierung oder Dosierung
<b>Kontrollgruppe</b>	In Deutschland zugelassenes Antiasthmatikum als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit in Deutschland zugelassenen Antiasthmatica Ersatzweise Placebo, wenn andere Studien nicht zu finden	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	$\geq 24$ Wochen <sup>1</sup>	$< 24$ Wochen
<b>Aspekte für die Datenextraktion, u. a.:</b>		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliewer</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortalität</li> </ul>	andere
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliewer</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortalität</li> </ul>	andere
<b>Sprache</b>	englisch, deutsch	andere

<sup>1</sup> EMEA: Not for guidance Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma 21 November 2002 unter Ziffer 6.4.2 "six month"

## Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Omalizumab Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (Studien ab 2007)

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>Indikation</b>	Asthma bronchiale, mittelschwer und höher  Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren	Andere Erkrankungen als Asthma bronchiale, auch andere allergische Erkrankungen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ mit aktiver Kontrollgruppe</li> <li>➤ ersatzweise Placebo-kontrolliert</li> </ul>	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studie, offene Studien (open-label) Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien
<b>Interventionsgruppe</b>	Omalizumab in der zugelassenen Formulierung und Dosierung	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Formulierung oder Dosierung
<b>Kontrollgruppe</b>	In Deutschland zugelassenes Antiasthmikum als Monotherapie oder  Kombinationstherapie mit in Deutschland zugelassenen Antiasthamtika  Ersatzweise Placebo, wenn andere Studien nicht zu finden	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	≥ 24 Wochen <sup>2</sup>	< 24 Wochen

<sup>2</sup> EMEA: Not for guidance Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma 21. November 2002 unter Ziffer 6.4.2 "six month"

Aspekte für die Datenextraktion, u. a.:		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidity <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliever</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortality: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortality</li> </ul>	andere
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidity <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliever</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortality: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortality</li> </ul>	andere
<b>Sprache</b>	englisch, deutsch	andere
<b>Publikation</b>	nach 2007 <sup>3</sup>	vor 2007

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Durch die systematische Literaturrecherche wurden vier relevante Arbeiten zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren identifiziert. Die Arbeiten wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet.

- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):182-188.

<sup>3</sup> Literaturrecherche erfolgt als Update zum Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008]

- Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1210-1216.
- Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110(5):e55.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2):E36.

Die systematische Literaturrecherche zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der Erarbeitung des Therapiehinweises zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008, veröffentlicht wurden. Die Literaturrecherche zeigte keine weiteren relevanten Studien in dieser Indikation auf.

Neben den in der Literaturrecherche gefundenen Studien werden (gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA) auch Publikationen von Zulassungsbehörden und nachgeschalteten Behörden zugrunde gelegt.

## 2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Omalizumab umgesetzt:

### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

#### 1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80 \%$ ) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

#### 2. Kindern (6 < 12 Jahre)

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

Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Daher ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen [20].

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000  $\mu\text{g}$  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

- häufige 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
- Exazerbationen trotz adäquater Therapie:
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
  - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
  - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  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 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden [20].

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen [3]. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren [3;17].

Die weitere Behandlungsnotwendigkeit sollte spätestens 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Omalizumab durch den Arzt überprüft werden [20].

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



Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus [20].

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyperimmunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonärer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien [20].

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden [6]. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die zugelassene Indikation im Jugend- und Erwachsenenalter [12] ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen [4;11;18;19].

Nur 40% der in die Hauptstudie [13] aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab [6]. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht, allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können.

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

## **Kosten**

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des

Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab benötigt werden [20].

Zugelassen sind Ampullen mit 75 mg und 150 mg, allerdings ist zurzeit nur die 150-mg-Ampulle im deutschen Markt [7]; [Lauer Stand: Lauer Taxe 15. Juni 2010]

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

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

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

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

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

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 100 - 200	> 90 kg – 150 kg	973,11 €	25.300,86 €
> 200 - 300	> 60 kg – 125 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 125 kg – 150 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
> 300 - 400	> 40 kg – 90 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 90 kg – 125 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 125 kg – 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 400 - 500	> 30 kg – 70 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 70 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 500 - 600	> 30 kg – 60 kg	973,11 €	25.300,86 €

	> 60 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 125 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 600 - 700	> 25 kg – 50 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 50 kg – 80 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 80 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 700 - 800	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 70 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 70 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 800 - 900	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 60 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 60 kg – 80 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 900 - 1000	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 70 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1000 - 1100	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1100 - 1200	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1200 - 1300	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1300 - 1500	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 30 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 30 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 15.06.2010

## ☒ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar

ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde [20].

## ⊗ **Wirksamkeit**

### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

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

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

Weitere Auswertungen sekundärer Endpunkte zeigten statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Omalizumab für schwere Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthma-bedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen,

Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie für Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Asthmasymptome und Parameter der Lungenfunktion. Die Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung unter Omalizumab im Vergleich zu vor der Behandlung. Allerdings ist die klinische Relevanz der durchschnittlichen Behandlungsdifferenz von 0,35 Punkten fraglich, da erst eine Differenz von 0,5 Punkten als klinisch bedeutsam betrachtet wird. Die Notfallmedikation war statistisch nicht signifikant reduziert unter Omalizumab [5].

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

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen [2;4;11;14;18;19].

**Tabelle 1**

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95% CI)	P-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
Vignola 2004 [19] (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
Busse 2001 [4] (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
Solèr 2001 [18] (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
Holgate 2004 [11] (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde [5], Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie [13]. Eine weitere Studie in dieser Altersgruppe über eine siebenmonatige doppelverblindeten Phase mit fünfmonatiger offener Verlängerung wird von den Zulassungsbehörden als „unterstützend“ betrachtet [1;15;16].

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticasan  $\geq 200 \mu\text{g/d}$  einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95% CI 0,53 - 0,90;  $P = 0,007$ . Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter ( $\text{FEV}_1$ ) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene [10]. In der öffentlichen Sitzung der Fachberater der Behörde wird kritisiert, dass in die Studie nicht nur Kinder mit therapieresistentem Asthma aufgenommen wurden. Es gibt auch zurzeit keine Studien zum Absetzen von Omalizumab. Unter klinischen Aspekten wurde berechnet, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroide über mindestens drei Tage verursacht hätte. Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen [9].

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency - EMA stützt die Zulassung unter anderem auf eine prädefinierte Subgruppenanalyse der selben Studie von Kindern, die  $\geq 500 \text{ mcg/d}$  Fluticason oder Äquivalent erhielten sowie LABA. Die Subgruppe bestand aus 235 Patienten von 570 Kindern. In

dieser seien die Ergebnisse denen der Erwachsenen mit schwerem Asthma vergleichbar.

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

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

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

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

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Februar und erneut im Juli 2007 über die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen informiert. Sie schätzt sie auf mindestens 0,2 % der behandelten Patienten, 15 % davon benötigen eine Krankenhausbehandlung. 59 % der Reaktionen treten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Gabe von Omalizumab auf, 27 % bis zu 24 Stunden danach. Anaphylaxie trat sowohl nach der erstmaligen Injektion auf (39 % der Fälle) als auch nach wiederholter Gabe, 19 % nach der zweiten Dosis, 10 % nach der dritten, in einem Fall erst nach der neununddreißigsten Gabe. In einigen Fällen traten anaphylaktische Reaktionen auch noch nach einer Behandlungsdauer von über zwei Jahren auf. Bei 23 Patienten erfolgte nach anaphylaktischer Reaktion eine Omalizumab-Reexposition, 18 entwickelten erneut anaphylaktische Symptome. Vier Patienten, bei denen eine Urtikaria unter Omalizumab auftrat, erlitten eine Anaphylaxie bei einer Reexposition zu Omalizumab [8].

Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein [20].

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

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

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden [20].

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

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Anwendung nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit [20].

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten. Da in der 150-mg-Dosis 108 mg Saccharose enthalten sind, gilt das Gleiche für Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Fruktoseintoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel [20].

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei



Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden [20].

In den klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf: 25 Krebsfälle (0,5 %) unter 5.015 mit Omalizumab behandelten Patienten gegenüber 5 Krebsfällen (0,18 %) unter 2.854 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich [20].

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

Es ergab sich bei Menschen kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Blutplättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde [20].

## Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):182-188.
2. Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(1):73-78.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage. 2009. [cited: 15.06.2010]  
Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>
4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2):184-190.
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Xolair<sup>®</sup> (EMEA/H/C/606). 2005.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>;  
Zuletzt geprüft: 15. Juni 2010
6. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Xolair<sup>®</sup> (EMEA/H/C/606/II/18). 25-6-2009.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/Xolair-H-606-II-18-AR.pdf>;  
Zuletzt geprüft: 15. Juni 2010
7. European Medicines Agency (EMA). Xolair: Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels - Anhang I. 2010.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606de.pdf>;  
Zuletzt geprüft 15.06.2010
8. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair). 24-9-2009.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm>; Zuletzt geprüft: 15.06.2010

9. **Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee; Hearing. 18-11-2009. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM198005.pdf>;**  
**Zuletzt geprüft: 15.06.2010**
10. **Genentech I. Xolair® (Omalizumab) for subcutaneous use - prescribing information; Stand Januar. 2010. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf> ;**  
**Zuletzt geprüft: 15.06.2010**
11. **Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34(4):632-638.**
12. **Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005; 60(3):309-316.**
13. **Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6):1210-1216.**
14. **Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91(2):154-159.**
15. **Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. Pediatrics 2002; 110(5):e55.**
16. **Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001; 108(2):E36.**

- 17. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Panel Report 3: Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. Full Report. 2007.**
- 18. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001; 18(2):254-261.**
- 19. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy 2004; 59(7):709-717.**
- 20. Xolair®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Xolair®; Novartis Europharm Limited; Stand Januar. 2010.**

### 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.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
	Jägerstraße 49/50	
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 112 (S. 2610) vom 29.07.2010).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1642 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

Vom 6. Juli 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 6. Juli 2010 beschlossen, folgende Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV, Therapiehinweise, Ergänzung um den Therapiehinweis zu Omalizumab
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII, Aut idem, Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen.

Gemäß § 92 Absatz 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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 27. Juli 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

26. August 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage IV: [therapiehinweise@g-ba.de](mailto:therapiehinweise@g-ba.de)
2. E-Mail zur Anlage VII: [aut-idem@g-ba.de](mailto:aut-idem@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Astrid Johnsson  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Joh/TH

Datum:  
27. Juli 2010

**Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen: Ergänzung um den Therapiehinweis zu Omalizumab gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **Omalizumab**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**26. August 2010**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

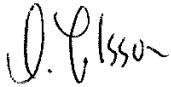


Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
therapiehinweise@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i.A. Astrid Johnsson  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise: Omalizumab**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

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

Vom 6. Juli 2010

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

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

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

Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)

**Beschluss vom:**  
**In Kraft getreten am:**  
**BAnz. [ ], Nr. [ ] vom [ ], S. [ ]**

**⊗ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

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

2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

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

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

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

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

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000  $\mu\text{g}$  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  $> 400 \mu\text{g}$  pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller
- Exazerbationen trotz adäquater Therapie:
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
  - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
  - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  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 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

## **Kosten**

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

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

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

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

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

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

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

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

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15.06.2010

## ⊗ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

## ⊗ Wirksamkeit

### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1

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

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

### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

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

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticasan  $\geq 200 \mu\text{g/d}$  einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95% CI 0,53 -0,90; P = 0,007. Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter ( $\text{FEV}_1$ ) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

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

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

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

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

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

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

Vom 6. Juli 2010

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	5
4.1.	Bewertungsgrundlage	5
4.2.	Bewertungsentscheidung	11

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 9. Februar 2010 wurde aufgrund einer Indikationserweiterung des Präparates Xolair® (Wirkstoff: Omalizumab) (Anwendung für Kinder zwischen 6 bis 12 Jahren) die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 6. Juli 2010 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab beraten und die Einleitung eines Stellungsnahmeverfahrens konsentiert.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in der Sitzung am 6. Juli 2010 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungsnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Omalizumab gemäß Anlage ergänzt.

### 3. Verfahrensablauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Februar 2010	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Juli 2010	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens Einleitung des Stellungnahmeverfahrens durch den UA

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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 gegeben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden. Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Reinhardtstr. 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### 4. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008] wird aufgrund einer Erweiterung der Indikation für das Präparat Xolair® (Anwendung für Kinder zwischen 6 bis 12 Jahren) aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Es wird zudem eine Umstellung der Gliederung (Abfolge der Punkte: Zugelassene Anwendungsgebiete, Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise etc.) an die aktuelle Vorgehensweise bei der Erstellung von Therapiehinweisen vorgenommen.

##### 4.1. Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche für folgende Patientengruppen durchgeführt:

- zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren
- indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Kindern zwischen 6 bis 12 Jahren

Datenbanken: CCTR, EMBASE, MEDLINE

Datum: 16.02.2010; 01.03.2010

Strategie:

Studien zu Omalizumab / Kinder (16.02.2010)

Schritt	
1	child.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
2	children.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
3	Asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
4	anti-IgE antibody.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
5	xolair.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
6	omalizumab.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
7	1 or 2
8	4 or 5 or 6
9	3 and 7
10	6 and 9
11	(trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
12	10 and 11
13	remove duplicates from 12

## Studien zu Omalizumab Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (01.03.2010)

Schritt	
1	Asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
2	anti-igE antibody.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
3	xolair.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
4	omalizumab.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
5	child.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
6	children.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, ui]
7	2 or 3 or 4
8	1 and 7
9	5 or 6
10	8 not 9
11	clinical trial.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
12	10 and 11
13	review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm, an, ui]
14	12 not 13
15	limit 14 to yr="2007 -Current"
16	remove duplicates from 15

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den a priori festgelegten und im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

### Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Omalizumab / Kinder

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>Indikation</b>	Asthma bronchiale, mittelschwer und höher Alter 6 bis 12 Jahre	Andere Erkrankungen als Asthma bronchiale, auch andere allergische Erkrankungen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ mit aktiver Kontrollgruppe</li> <li>➢ ersatzweise Placebo-kontrolliert</li> </ul>	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studie, offene Studien (open-label) Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien

<b>Interventionsgruppe</b>	Omalizumab in der zugelassenen Formulierung und Dosierung	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Formulierung oder Dosierung
<b>Kontrollgruppe</b>	In Deutschland zugelassenes Antiasthmatikum als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit in Deutschland zugelassenen Antiasthmata Ersatzweise Placebo, wenn andere Studien nicht zu finden	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	≥ 24 Wochen <sup>1</sup>	< 24 Wochen
<b>Aspekte für die Datenextraktion, u. a.:</b>		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliever</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortalität</li> </ul>	andere
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung</li> <li>➤ Verbrauch Reliever</li> <li>➤ Lebensqualität</li> <li>➤ Nebenwirkung</li> </ul> Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthma-bedingte</li> <li>➤ Gesamtmortalität</li> </ul>	andere
<b>Sprache</b>	englisch, deutsch	andere

<sup>1</sup> EMEA: Not for guidance Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma 21 November 2002 unter Ziffer 6.4.2 "six month"



### Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Omalizumab Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (Studien ab 2007)

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>Indikation</b>	Asthma bronchiale, mittelschwer und höher  Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren	Andere Erkrankungen als Asthma bronchiale, auch andere allergische Erkrankungen
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ mit aktiver Kontrollgruppe</li> <li>➤ ersatzweise Placebo-kontrolliert</li> </ul>	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studie, offene Studien (open-label) Dosisfindungs-Studien Dosiseskaltations-Studien Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien
<b>Interventionsgruppe</b>	Omalizumab in der zugelassenen Formulierung und Dosierung	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Formulierung oder Dosierung
<b>Kontrollgruppe</b>	In Deutschland zugelassenes Antiasthmatikum als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit in Deutschland zugelassenen Antiasthamtika  Ersatzweise Placebo, wenn andere Studien nicht zu finden	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	≥ 24 Wochen <sup>2</sup>	< 24 Wochen
<b>Aspekte für die Datenextraktion, u. a.:</b>		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asthmasymptomatik</li> <li>➤ Exazerbation</li> <li>➤ Krankenhausaufnahme /</li> </ul>	andere

<sup>2</sup> EMEA: Not for guidance Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma 21 November 2002 unter Ziffer 6.4.2 "six month"

	Notfallbehandlung > Verbrauch Reliever > Lebensqualität > Nebenwirkung Mortalität: > Asthma-bedingte > Gesamtmortalität	
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidität > Asthmasymptomatik > Exazerbation > Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung > Verbrauch Reliever > Lebensqualität > Nebenwirkung Mortalität: > Asthma-bedingte > Gesamtmortalität	andere
<b>Sprache</b>	englisch, deutsch	andere
<b>Publikation</b>	nach 2007 <sup>3</sup>	vor 2007

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Durch die systematische Literaturrecherche wurden vier relevante Arbeiten zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Kindern zwischen 6 bis 12 Jahren identifiziert. Die Arbeiten wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet.

- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):182-188.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1210-1216.
- Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110(5):e55.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2):E36.

<sup>3</sup> Literaturrecherche erfolgt als Update zum Therapiehinweis zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008]

Die systematische Literaturrecherche zum indikationsgerechten Einsatz von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der Erarbeitung des Therapiehinweises zu Omalizumab, in Kraft getreten am 16.04.2008, veröffentlicht wurden. Die Literaturrecherche zeigte keine weiteren relevanten Studien in dieser Indikation auf.

Neben den in der Literaturrecherche gefundenen Studien werden (gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA) auch Publikationen von Zulassungsbehörden und nachgeschalteten Behörden zugrunde gelegt.

## 4.2. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Omalizumab umgesetzt:

### Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

#### 1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

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

#### 2. Kindern (6 < 12 Jahre)

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

Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Daher ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen [20].

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $> 1000 \mu\text{g}$  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
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $> 400 \mu\text{g}$  pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller
- Exazerbationen trotz adäquater Therapie:
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
  - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
  - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  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 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden [20].

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen [3]. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren [3;17].

Die weitere Behandlungsnotwendigkeit sollte spätestens 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Omalizumab durch den Arzt überprüft werden [20].

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

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus [20].

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyperimmunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonarer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien [20].

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden [6]. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die zugelassene Indikation im Jugend- und Erwachsenenalter [12] ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen [4;11;18;19].

Nur 40% der in die Hauptstudie [13] aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab [6]. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht, allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können.

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

## ☒ Kosten

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab benötigt werden [20].

Zugelassen sind Ampullen mit 75 mg und 150 mg, allerdings ist zurzeit nur die 150-mg-Ampulle im deutschen Markt [7]; [Lauer Stand: Lauer Taxe 15. Juni 2010]

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

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

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

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

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

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapiekosten*
> 100 - 200	> 90 kg - 150 kg	973,11 €	25.300,86 €
> 200 - 300	> 60 kg - 125 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 125 kg - 150 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
> 300 - 400	> 40 kg - 90 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 90 kg - 125 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 125 kg - 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €



> 400 - 500	> 30 kg – 70 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 70 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 150 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 500 - 600	> 30 kg – 60 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 60 kg – 90 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 90 kg – 125 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 600 - 700	> 25 kg – 50 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 50 kg – 80 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 80 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 700 - 800	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 70 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 70 kg – 90 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 800 - 900	> 20 kg – 40 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 40 kg – 60 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 60 kg – 80 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 900 - 1000	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 70 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1000 - 1100	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 50 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 50 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1100 - 1200	> 20 kg – 30 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 30 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 60 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1200 - 1300	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 40 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 40 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €
> 1300 - 1500	> 20 kg – 25 kg	973,11 €	25.300,86 €
	> 25 kg – 30 kg	1.459,67 €	37.951,29 €
	> 30 kg – 50 kg	1.946,22 €	50.601,72 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15.06.2010

#### ☒ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor,

wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde [20].

## Wirksamkeit

### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

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

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

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

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

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen [2;4;11;14;18;19].

Tabelle 1

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95% CI)	P-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
Vignola 2004 [19] (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
Busse 2001 [4] (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
Solèr 2001 [18] (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
Holgate 2004 [11] (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde [5], Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie [13]. Eine weitere Studie in dieser Altersgruppe über eine siebenmonatige doppelverblindeten Phase mit fünfmonatiger offener Verlängerung wird von den Zulassungsbehörden als „unterstützend“ betrachtet [1;15;16].

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticasan  $\geq 200 \mu\text{g/d}$  einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95% CI 0,53 -0,90; P = 0,007. Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter ( $\text{FEV}_1$ ) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene [10]. In der öffentlichen Sitzung der Fachberater der Behörde wird kritisiert, dass in die Studie nicht nur Kinder mit therapieresistentem Asthma aufgenommen wurden. Es gibt auch zurzeit keine

Studien zum Absetzen von Omalizumab. Unter klinischen Aspekten wurde berechnet, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroide über mindestens drei Tage verursacht hätte. Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen [9].

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

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

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

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Februar und erneut im Juli 2007 über die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen informiert. Sie schätzt sie auf mindestens 0,2 % der behandelten Patienten, 15 % davon benötigen eine Krankenhausbehandlung. 59 % der Reaktionen treten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Gabe von Omalizumab auf, 27 % bis zu 24 Stunden danach. Anaphylaxie trat sowohl nach der erstmaligen Injektion auf (39 % der Fälle) als auch nach wiederholter Gabe, 19 % nach

der zweiten Dosis, 10 % nach der dritten, in einem Fall erst nach der neununddreißigsten Gabe. In einigen Fällen traten anaphylaktische Reaktionen auch noch nach einer Behandlungsdauer von über zwei Jahren auf. Bei 23 Patienten erfolgte nach anaphylaktischer Reaktion eine Omalizumab-Reexposition, 18 entwickelten erneut anaphylaktische Symptome. Vier Patienten, bei denen eine Urtikaria unter Omalizumab auftrat, erlitten eine Anaphylaxie bei einer Reexposition zu Omalizumab [8].

Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein [20].

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

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

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden [20].

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

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Anwendung nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit [20].

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten. Da in der 150-mg-Dosis 108 mg Saccharose enthalten sind, gilt das Gleiche für Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Fruktoseintoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel [20].

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden [20].

In den klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf: 25 Krebsfälle (0,5 %) unter 5.015 mit Omalizumab behandelten Patienten gegenüber 5 Krebsfällen (0,18 %) unter 2.854 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich [20].

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

Es ergab sich bei Menschen kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Blutplättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde [20].

## Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):182-188.
2. Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(1):73-78.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage. 2009. [cited: 15.06.2010]  
Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>
4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2):184-190.
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Xolair (EMA/H/C/606). 2005.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>;  
Zuletzt geprüft: 15. Juni 2010
6. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Xolair (EMA/H/C/606/II/18). 25-6-2009.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/Xolair-H-606-II-18-AR.pdf>;  
Zuletzt geprüft: 15. Juni 2010
7. European Medicines Agency (EMA). Xolair: Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels - Anhang I. 2010.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606de.pdf>; Zuletzt geprüft 15.06.2010
8. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair). 24-9-2009.  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm>; Zuletzt geprüft: 15.06.2010
9. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee; Hearing. 18-11-2009. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM198005.pdf>;  
Zuletzt geprüft: 15.06.2010
10. Genentech I. Xolair® (Omalizumab) for subcutaneous us - prescribing information; Stand Januar. 2010.  
<http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf> ;  
Zuletzt geprüft: 15.06.2010



11. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4):632-638.
12. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3):309-316.
13. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1210-1216.
14. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):154-159.
15. Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110(5):e55.
16. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2):E36.
17. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Panel Report 3: Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. Full Report. 2007.
18. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(2):254-261.
19. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59(7):709-717.
20. Xolair®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Xolair®; Novartis Europharm Limited; Stand Januar. 2010.

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	25.08.2010

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen zur Änderung der AMR: Ergänzung der Anlage IV um den Therapiehinweis zu Omalizumab

#### Stellungnahmen der Firma Novartis Pharma GmbH:

##### Einwand 1:

Die Aussage, dass die EMA keinen Nutzen von Omalizumab bei Patienten mit initialen IgE-Spiegeln unter 200 IU/ml sieht, kann so nicht getroffen werden. Laut EPAR und aktueller Fachinformation ist die Anwendung auch unter diesen Voraussetzungen möglich. Vielmehr soll bei IGE-Spiegeln unterhalb dieser Grenze die In-vitro-Reaktivität (RAST) zu einem perennialen Allergen durch einen Test gesichert werden.

[European Medicines Agency [EMA] (2010). European Public Assessment Report. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf) [On-line].]

Die Aussage zu den IgE-Werten basiert auf einer Subgruppenanalyse. Hierbei ist anzumerken, dass eine entsprechende Powerung für die einzelnen Subgruppen nicht ausreichend ist. Auch für die Behandlung von Patienten zwischen 6 und 12 Jahren mit einem IgE-Basiswert > 1.300 IU/ml liegen aufgrund der geringen Fallzahl keine umfassenden Studiendaten vor. Es gibt jedoch auch keinen Hinweis darauf, dass bei einem IgE-Wert oberhalb der Grenze die Wirksamkeit eingeschränkt ist.

Formulierungsvorschlag:

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

...

das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten ~~zwischen  $\geq 200$  und  $\leq 1300$~~   $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung

bei einem IgE-Basiswert < 200 muss dies mittels RAST-Tests bestätigt werden

...

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

#### Stellungnahme:

Korrekt ist, dass gemäß Fachinformation, wie von der Firma angegeben, Omalizumab auch bei Kindern mit IgE-Werten unter 200 I.E./ml und über 1.300 I.E./ml gegeben werden kann. Dies ist aber unter dem Aspekt „Nutzen“ in der Fachinformation kritisch diskutiert. So findet sich unter 4.2 der Fachinformation folgender Satz: „Für Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml war ein Nutzen weniger wahrscheinlich“.<sup>4</sup>

In der Fachinformation wird empfohlen, zusätzlich, wie der Hersteller auch schreibt, die In-vitro-Reaktivität (RAST) zu messen. Allerdings gibt der Hersteller auch keine Daten an, dass ein Nutzen mit diesem Vorgehen belegt ist. So wird im EPAR auf Seite 11 von 27 ausgeführt:<sup>5</sup>

„From the MAH’s response, benefit is not shown for omalizumab treatment in the asthmatic, paediatric subpopulation with initial IgE values of < 200 IU/mL. As always, a few single patients in any subgroup may benefit, but on a population level (children with IgE values of < 200 IU/mL) this was not shown.“<sup>6</sup>

Auf der darauffolgenden Seite wird im ersten Absatz ausgeführt:

„As a result, from the submitted paediatric data the role of RAST for selecting treatment candidates cannot be concluded. However, before any new data indicate otherwise, in children with an IgE level < 200 IU/mL, RAST should be performed and be found positive before beginning treatment with omalizumab.“<sup>7</sup>

<sup>4</sup> Xolair® 150 mg Pulver und Lösungsmittel, Fachinformation der Firma Novartis Pharma. Stand: Januar 2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [14.09.2010].

<sup>5</sup> European Medicines Agency: Assessment Report for Xolair: EMEA/493707/2009. Stand: 25.06.2009. URL: <http://www.ema.europa.eu> [14.09.2010].

<sup>6</sup> Sinngemäß übersetzt: „Ein Benefit ist nicht gezeigt worden für eine Behandlung mit Omalizumab bei Kindern mit Asthma in der pädiatrischen Subpopulation mit einem initialen IgE-Wert unter 200 I.E./ml. Wie immer können wenige einzelne Patienten in jeder Subgruppe profitieren, aber für die Gesamtgruppe (Kinder mit einem IgE-Wert < 200 I.E./ml) wurde dies nicht gezeigt.“

<sup>7</sup> Sinngemäß übersetzt: „Als Resultat der eingereichten pädiatrischen Daten kann die Rolle von RAST für die Selektion der Behandlungskandidaten nicht abgeleitet werden. Allerdings sollte, bevor neue Daten anderes zeigen, bei Kindern mit einem IgE-Wert < 200 I.E./ml RAST durchgeführt werden und vor Behandlungsbeginn mit Omalizumab positiv sein.“

Insofern ergibt sich auch aus dem EPAR, dass es keine klinischen Daten gibt, dass für Patienten mit einer mittels RAST-Test bestätigten Allergenität bei einer Schwelle unter 200 I.E./ml ein Nutzen der Therapie mit Omalizumab nachgewiesen ist.

Bezüglich des im Entwurf des Therapiehinweises angegebenen Wertes von 1.300 I.E./ml ist festzuhalten, dass dieser Wert Einschlusskriterium der Hauptstudie war. Zum Beispiel im EPAR auf Seite 8 von 27 unter „Main inclusion criteria“, zweiter Spiegelstrich, oder in der Originalpublikation von Lanier 2009 „have a total serum IgE level of 30 to 1300 IU/mL“.<sup>8</sup>

Die Publikation von Bousquet 2007<sup>9</sup> ist eine Analyse von sieben Studien, darunter auch zwei offene Studien. In der Analyse wurden zwei nicht verblindete Studien eingeschlossen. Die Fragestellung der Post-hoc-Analyse war, welche Ausgangswerte ein Ansprechen auf Omalizumab vorhersagen können. Es zeigt sich, dass ein niedriger IgE-Spiegel zu Beginn zu einem geringeren Behandlungseffekt führt.

Insofern fehlen für einen Nutzenbeleg belastbare klinische Studiendaten für Werte über 1.300 I.E./ml.

## Beschluss

Keine Änderung.

## Einwand 2:

Die aktuell publizierte Subgruppenanalyse zu Omalizumab von Kulus et al. 2010 gibt neuere Erkenntnisse zur Wirksamkeit.

[Kulus, M., Hébert, J., Garcia, E., Fowler Taylor, A., Fernandez Vidaurre, C., & Blogg, M. (2010). Omalizumab in children with inadequately controlled severe

---

<sup>8</sup> Lanier, B.; Bridges, T.; Kulus, M. et al.: Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124 (2009), S. 1210–1216.

<sup>9</sup> Bousquet, J.; Rabe, K.; Humbert, M. et al.: Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. In: *Respiratory Medicine* 101 (2007), S. 1483–1492.

allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research and Opinion*, 26, 1285-1293.]

#### Stellungnahme

Die Subgruppenanalyse war Grundlage der Zulassung in der EU. Dieses findet sich im Vorschlag zum Therapiehinweis auch wieder.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### Einwand 3:

Die Studie von Bousquet 2007 zeigt in einer Subgruppenanalyse, dass beim AQL signifikant mehr Patienten bei Behandlung mit Omalizumab die klinisch bedeutende Verbesserung von 0,5 Punkten erreichen als Patienten in der Placebo-gruppe.

[Bousquet, J., Rabe, K., Humbert, M., Chung, K. F., Berger, W., Fox, H. et al. (2007). Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine*, 101, 1483-1492.]

Außerdem zeigt sich in der Arbeit von Lemanske 2002, dass die Lebensqualität bei Kindern, gemessen mit PAQLQ klinisch relevant und statistisch signifikant verbessert wird.

[Lemanske, R. F., Jr., Nayak, A., McAlary, M., Everhard, F., Fowler-Taylor, A., & Gupta, N. (2002). Omalizumab Improves Asthma-Related Quality of Life in Children With Allergic Asthma. *Pediatrics*, 110, e55.]

#### Stellungnahme

Zu Bousquet 2007 siehe oben. In der Analyse wurden auch zwei nicht verblindete Studien eingeschlossen. Bei der Erhebung von Lebensqualitätsparametern ist zur Vermeidung von Verzerrungen eine Verblindung von besonderem Wert.

Die Publikation von Lemanske greift die Studie von Milgrom in Pediatrics 2001<sup>10</sup> auf. Es handelt sich nicht um die Hauptstudie, sondern nach Einschätzung der EMA um eine unterstützende Studie.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### Einwand 4:

Die Globaleinschätzung der Ärzte (GETE = Global Evaluation of Treatment Effectiveness) zeigt ein statistisch signifikantes verbessertes Ansprechen unter Omalizumab, bei Kulus 2010 und Bousquet 2007.

#### Stellungnahme

Zu beiden Untersuchungen Stellungnahme siehe oben.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### Einwand 5:

In beiden Gruppen trat gleich häufig eine anaphylaktische Reaktion auf. In der Placebogruppe wurde bei einem Patienten ein Malignom festgestellt, jedoch nicht in der Omalizumabgruppe.

[Lanier, B., Bridges, T., Kulus, M., Taylor, A. F., Berhane, I., & Vidaurre, C. F. (2009). Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, 1210-1216.]

---

<sup>10</sup> Milgrom, H.; Berger, W.; Nayak, A. et al.: Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 108 (2001), e36.

## Stellungnahme

Die Angaben zur Häufigkeit sowohl im Hinblick auf anaphylaktische Reaktionen als auch auf die Malignombildung sind so, wie der Einwänder vorträgt, in der Publikation von Lanier wiederzufinden.

Die Fachinformation von Omalizumab gibt anaphylaktische Reaktionen mit „selten“ an. Die Häufigkeit von „selten“ ist definiert als  $< 1 : 1.000$ . Rein statistisch bedeutet dies, dass eine erhebliche Anzahl von Patienten behandelt werden muss, um die genaue Häufigkeit beurteilen zu können. Somit ist die Patientenzahl der ausschließlich von Lanier publizierten Studie mit über 600 Patienten letztlich nicht ausreichend. Das Malignomrisiko ist aus der Fachinformation in dem Abschnitt „Risiken“ noch einmal wiedergegeben worden. Die Food and Drug Administration in Amerika hat sich sehr differenziert mit der Begründung auseinandergesetzt.

## Beschluss

Keine Änderung.

## Einwand 6:

Die angegebene Number Needed to Treat (NTT) bezieht sich auf die erste Studienphase von 26 Wochen. Für die gesamte Studiendauer von 52 Wochen beträgt die NNT 1,72.

[Chowdhury, B. A. (2009). Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM194068.pdf> [On-line].]

## Stellungnahme

Die Zahlen fanden sich so in der mündlichen Anhörung. Chowdhury arbeitet bei der Food and Drug Administration im Center for Drug Evaluation and Research. Auf seiner Powerpointfolie 20 finden sich diese Angaben nicht.



Allerdings finden sich die Angaben in dem zweiten Vortrag von Peter Starke, ebenfalls von der FDA, dem Center of Drug Evaluation and Research.<sup>11</sup> Dort sind die Zahlen auch korrekt wiedergegeben. Die 24-Wochen-Periode war der primäre Endpunkt der Studie IA05, die von Lanier entsprechend publiziert ist. In der sich anschließenden 28-Wochen-Phase konnten die inhalativen Kortikosteroide angepasst werden, sodass der Effekt der Veränderung der Kortikosteroiddosis von der Wirkung von Omalizumab nicht sicher zu trennen ist. Unter diesem Aspekt ist nachvollziehbar, dass in dem Hearing der Berater auf den primären Endpunkt abgestellt wurde.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### Einwand 7:

Das Urteil des FDA-Beratergremiums hat keinen Einfluss auf die Versorgung in Deutschland. Daher schlagen wir vor, auf den Abschnitt zu verzichten. Falls diese Argumentation nicht akzeptiert wird, schlagen wir die angegebene Änderung vor.

#### Stellungnahme

Dem Stellungnehmer ist zu zustimmen, dass die Aussagen des Gremiums im Vergleich zu den Daten von geringer Relevanz sind. Von daher wird dem Einwand bzgl. des Beratergremiums im Sinne einer Autorität Rechnung getragen und entsprechend eine Änderung im Text vorgenommen.

#### Beschluss

[...]Die Food and Drug Administration (FDA) kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene. Unter klinischen Aspekten ergibt sich aus den Daten bei der

---

<sup>11</sup> Starke, P.: Efficacy and safety of Xolair (omalizumab) in children 6-11 years of age with allergic asthma. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM194068.pdf> [14.09.2010].

FDA, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und/oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte. ~~Die Wirksamkeit sei klinisch als moderat einzustufen.~~